ACTUALITĂȚI ÎN MEDICINA INTERNĂ

SUB REDACȚIA

ȘTEFAN ȘUȚEANU

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂȚI ÎN MEDICINA INTERNĂ

sub redacția : Prof. dr. doc. ȘT. ȘUȚEANU

EDITURA MEDICALĂ
București, 1991

Scanned with OKEN Scanner

AUTORI

Anastasatu Constantin, membru al Academiei Române, prof. dr. doc. I.M.F. București, Clinica de Ftiziologie, Spitalul „Filaret".

Angelescu Mircea, prof. dr. I.M.F. București, Clinica de Boli Infecțioase, Spitalul „Colentina".

Badea Mihail, doctorand, asistent I.M.F. Craiova.

Benea Elisabeta, medic principal specialist, asistent I.M.F. București, Clinica de Boli Infecțioase, Spitalul „Colentina".

Bercea Octavian, conf. dr. doc. I.M.F. București, Clinica de Ftiziologie, Spitalul „Filaret".

Berceanu Ștefan, prof. dr. doc. I.M.F. București, Clinica de Hematologie, Spitalul „Fundeni".

Coliță Decebal, dr. în medicină, conf. dr. I.M.F. București, Clinica de Hematologie, Spitalul „Fundeni".

Gherasim Eugenia, dr. în medicină, medic primar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

Gherasim Leonida, prof. dr. I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Municipal."

Ion Ioan Costică, prof. dr. I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Municipal".

Jelea Alexandru, dr. în medicină, medic primar, Policlinica Spitalului „Dr. I. Cantacuzino".

Lungu Maria, dr. în medicină, asistent I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Municipal".

Mircescu Gabriel, dr. în medicină, asistent I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Carol Davila".

Moise Anca, dr. în medicină, șef de lucrări I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

Nanea Tiberiu, dr. în medicină, asistent I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Panduri".

Negoiță I. Constantin, prof. dr. doc., Clinica Medicală, I.M.F. Iași.

Scanned with OKEN Scanner

Nicoară Stănică, dr. în medicină, medic primar, Clinica de Hematologie, Spitalul „Fundeni".

Oancea Pompilia, dr. în medicină, șef de lucrări I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

Oancea Romulus, prof. dr. I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „CFR_2".

Popescu Pompiliu, prof. dr. I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Panduri".

Stoica Victor, dr. în medicină, șef de lucrări I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

Stroescu Valentin, prof. dr. doc. I.M.F. București, Catedra de Farmacologie.

Șuțeanu Ștefan, prof. dr. doc. I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

Ursea Nicolae, prof. dr. doc. I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Carol Davila".

Voiculescu Mihai, dr. în medicină, șef de lucrări I.M.F. București, Clinica Medicală, Spitalul „Fundeni", laureat al Academiei Române.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Cuvînt înainte — 9

Probleme generale — 13

Farmacoreceptorii și farmacoterapia modernă (V. Stroescu) — 15
Receptorii colinergici — 19
Receptorii adrenergici — 23
Receptorii dopaminergici — 26
Receptorii serotoninergici — 28
Receptorii histaminergici — 28
Receptorii pentru aminoacizii cu funcții de neurotransmițători — 29
Receptorii pentru GABA — 29
Receptorii pentru glicină — 30
Receptorii pentru glutamat și aspartat — 30
Receptorii pentru neuropeptide — 31
Receptorii pentru enkefaline și alte peptide opioide — 32
Receptorii pentru neuropeptide diverse — 33
Bibliografie — 34
Terapia cu antibiotice în bolile interne. Achiziții recente și problematică actuală (M. Angelescu, Elisabeta Benea) — 36
Problematica actuală a etiologiei infecției — 37
Achiziții recente în antibioticoterapie. Privire critică asupra antibioticelor, în prezent și în perspectivă — 39
Betalactamine — 41
Penicilinele — 41
Carbapenemele (Tienamicinele) — 47
Monobactamii — 47
Cefalosporinele — 48
Înlocuitori ai betalactaminelor în sensibilizare și rezistență (antistafilococice „de rezervă") — 52
Aminoglicozide și polipeptide — 53
Antibiotice „clasice" cu spectru larg — 55
Chimioterapice antibacteriene sistemice și urinare — 55
Unele probleme actuale ale antibioticoterapiei — 58
Conduită practică diferențiată — 66
Bibliografie — 71
Actualități privind eritropoietina (N. Ursea, G. Mircescu) — 72
Istoric — 72
Structura eritropoietinei — 73
Fiziologia și fiziopatologia secreției de eritropoietină — 74
Dozarea eritropoietinei — 82
Eritropoietina-recombinant-umană (Epo-r-U) — 83
Farmacologia Epo-r-U — 83
Bibliografie — 92

Probleme de pneumoftiziologie — 96

Micobacteriozele pulmonare netuberculoase (C. Anastasatu) — 97
Istoric. Nomenclatură — 97
Caracteristici. Clasificare — 97
Natura și interesul micobacteriilor netuberculcase — 99

Scanned with OKEN Scanner

Sursele și mecanismul de infecție — 100
Patogenitate. Factori de risc — 101
Aspecte clinice și anatomo-radiologice — 103
Prevalența micobacteriozelor netuberculoase — 106
Infecțiile latente cu micobacterii netuberculoase și semnificația lor epidemiologică — 109
Tratament și profilaxie — 111
Concluzii — 112
Bibliografie — 113
Actualități în sarcoidoză (probleme de etiologie, patogeneză și diagnostic) (O. Bercea) — 116
Introducere — 116
Probleme de etiologie — 117
Probleme de patogeneză — 119
Probleme de diagnostic — 126
Investigații diagnostice — 126
Diagnosticul de activitate și semnificația lui prognostică — 132
Bibliografie — 134
Unele aspecte actuale de patologie și terapeutică bronhopulmonară (Al. Jelea) — 138
Bibliografie — 151

Probleme de cardiologie — 153

Inhibitorii reninei — prezent și perspective (C.I. Negoiță) — 155
Anticorpi specifici renină-antirenină — 159
Pepstatina și substanțele înrudite (peptide inhibitoare ale proteazelor acide) — 161
Peptide inhibitoare ale reninei (PIR) — analogi ai angiotensinogenului — 162
Inhibitori ai precursorilor reninei — analogi ai peptidei proreninei — 165
Inhibitorii reninei *versus* inhibitorii ACE — 165
Bibliografie — 169
Noi medicamente și perspective în tratamentul hipertensiunii arteriale (L. Gherasim, Eugenia Gherasim) — 171
Medicamente cu acțiune pe alfa-receptorii adrenergici — 173
Medicamente cu acțiune dublă sau combinată — 180
Medicamente care acționează pe canalele de potasiu — 187
Antiserotoninice — 190
Blocante de calciu — 193
Perspective viitoare în tratamentul cu blocante de calciu al HTA — 199
Bibliografie — 201
Ischemia miocardică silențioasă (P. Popescu, T. Nanea) — 203
Date generale. Definiție — 203
Clasificare. Frecvență. Importanță — 204
Patogenie — 205
Metode de explorare a IMS în vederea stabilirii diagnosticului și semnificației — 207
Date anatomopatologice — 209
Forme clinice și prognosticul pacienților cu IMS — 210
Semnificația IMS — 213
Considerații terapeutice — 214
Orientări practice privind diagnosticul, evaluarea și tratamentul IMS — 215
Bibliografie — 218

Probleme de gastroenterologie — 219

Probleme actuale privind hepatotoxicitatea medicamentelor (R. Oancea) — 221
Introducere — 221
Metabolismul hepatic al medicamentelor — 222
Mecanismele hepatotoxicității — 224
Leziunile hepatice produse de medicamente — 229

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul leziunilor hepatice medicamentoase — 236
Hepatitele medicamentoase — 239
Concluzii — 243
Bibliografie — 244
Actualități în tratamentul encefalopatiei hepatice (R. Oancea) — 245
Tratamentul encefalopatiei hepatice cronice (encefalopatia portosistemică — EPS) — 247
Tratamentul encefalopatiei acute (insuficiența hepatică fulminantă — IHF) — 256
Concluzii — 259
Bibliografie — 259
Hipertensiunea portală (M. Voiculescu) — 261
Definiție. Metode de diagnostic — 263
Hemoragia digestivă superioară în ciroza hepatică — 277
Tratamentul HDS în ciroza hepatică — 279
Bibliografie — 284
Stadiul actual al diagnosticului și tratamentului pancreatitei cronice (V. Stoica, Șt. Șuteanu) — 288
Aspecte etiopatogenice — 288
Diagnosticul histologic — 290
Manifestări clinice și complicații — 292
Investigația paraclinică — 296
Forme clinice — 298
Prognostic, factori de risc — 299
Tratament — 300
Bibliografie — 303

Probleme de reumatologie — 305

Diagnosticul precoce al artritelor seronegative (Șt. Șuteanu, Pompilia Oancea) — 307
Spondilita anchilozantă — 308
Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy — 312
Artrita psoriazică — 314
Artritele enteropatice — 317
Maladia Whipple — 318
Boala Behçet — 319
Bibliografie — 320
Date actuale privind osteoporoza. Probleme de etiopatogenie și diagnostic (Anca Moise, Șt. Șuteanu) — 322
Date actuale privind etiopatogenia osteoporozei — 322
Factorii care reglează metabolismul calcic — 324
Clasificarea și descrierea clinică a osteoporozei — 334
Osteoporozele primare — 334
Osteoporozele secundare — 335
Examene paraclinice — 338
Bibliografie — 341
Probleme actuale în tratamentul osteoporozei (Șt. Șuteanu, Anca Moise) — 343
Tratamentul preventiv al osteoporozei — 345
Tratamentul curativ al osteoporozei — 352
Bibliografie — 358

Probleme de nefrologie — 361

Progrese în terapia litiazei renale și biliare (N. Ursea) — 363
Bazele fizico-tehnice ale litotripției prin unde de șoc extracorporale (*Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy* — ESWL) — 364
Tipurile de litotriptoare — 367
Litiaza renală — 372
Litiaza biliară — 381
Bibliografie — 383

Scanned with OKEN Scanner

Date actuale privind patogenia, prognosticul și tratamentul infecțiilor urinare (I.C. Ion, Maria Lungu) — 384
Tratament și profilaxie — 389
Bibliografie — 395

Probleme de hematologie — 399

Metode actuale de diagnostic în limfoamele maligne nehodgkiniene (St. Berceanu, M. Badea) — 401
Bibliografie — 413
Anomalii cromozomiale și oncogene celulare în leucemii și limfoame maligne (D. Coliță, S. Nicoară, St. Berceanu) — 415
Era citogeneticii — 415
Era geneticii moleculare — 417
Corelații între rearanjamentele cromozomiale specifice și activarea oncogenelor celulare — 422
Mecanismele de proliferare neoplazică — 431
Concluzii — 434
Bibliografie — 435
Index alfabetic — 439

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT ÎNAINTE

Primirea călduroasă pe care publicul medical a făcut-o celor două ediții anterioare de „Actualități în Medicina Internă" (1985 și 1988) m-a îndemnat să iau inițiativa realizării unei noi ediții. Totodată, progresele realizate în diversele domenii ale medicinei interne au fost atît de numeroase, încît îndeplinirea acestui obiectiv era necesară și din acest punct de vedere.

Am păstrat, pentru început, rubrica „Probleme generale", întrucît abordarea acestor teme, aparent nelegate de medicina internă, are — în realitate — numeroase implicații în specialitatea noastră și, deci, ne interesează și pe noi, interniștii.

Problema receptorilor în general și cea a farmacoreceptorilor în special, deși dezbătută de mai multă vreme, are un substrat bine demonstrat în ultimii ani, care este în mod amplu și în același timp sistematic prezentat în primul referat al actualei ediții; după lectura lui, sînt convins că va fi mult mai explicită acțiunea unor medicamente, ai căror receptori celulari au fost studiați în mod aprofundat.

Interniștii au prilejul adesea să îngrijească bolnavi cu afecțiuni determinate de diverși germeni: pneumonii, pielonefrite etc. Antibioticoterapia și chimioterapia au făcut în permanență numeroși pași, cu care, trebuie să recunoaștem, este destul de greu să ne ținem la curent. Referatul amplu și — în același timp — sintetic, poate reprezenta un instrument de lucru în această direcție.

Eritropoietina, substanță a cărei existență era inițial numai bănuită, a fost, în ultimele decenii, demonstrată, fiind izolată și studiată, iar, recent, sintetizată. În acest moment, cînd se pune problema utilizării eritropoietinei în tratamentul anemiei la bolnavii cu insuficiență renală cronică, este necesară, cred, cunoașterea principalelor aspecte privitoare la structura și activitatea eritropoietinei, ca și a întregii problematici, înfățișată în referatul consacrat acestei probleme.

După această primă parte (Probleme generale), ediția prezentă de „Actualități în Medicina Internă" prezintă achizițiile recente din diversele domenii ale medicinei interne (pneumoftiziologie, cardiologie, gastroenterologie, reumatologie, nefrologie și hematologie) sintetizate în cadrul a două-patru referate, consacrate fiecăruia din domeniile amintite.

Capitolul de pneumoftiziologie este și de data aceasta bine reprezentat. Un prim referat abordează o problemă cu o mare importanță teoretică și practică, și anume problema micobacteriozelor pulmonare netuberculoase, afecțiuni din ce în ce mai frecvente, greu de diferențiat de tuberculoza pulmonară „clasică".

Sarcoidoza este o afecțiune relativ rară, dar interesantă, în ale cărei etiopatogenie și diagnostic s-au realizat progrese importante, prezentate în cadrul unui referat pe cît de concis, pe atît de documentat.

Patologia bronhopulmonară, prezentă în monografia din 1985, este reflectată și în cadrul ediției actuale, prin prezentarea unor noutăți privind mecanismele de apărare ale arborelui traheobronșic, efectele negative ale tutunului asupra acestor mecanisme, rolul infecției în apariția astmului bronșic, medicamentele recent folosite în tratamentul bronșitei cronice etc.

Patologia cardiovasculară și, mai ales, tratamentul bolilor cardiovasculare sînt prezentate în trei referate. Primul se referă la un mijloc terapeutic modern utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale: inhibitorii reninei; a nu se confunda cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, care acționează într-un alt sector al sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

În tratamentul hipertensiunii arteriale, în ultimii 5 ani, s-au folosit și alte medicamente, care sînt prezentate, în detaliu, în cadrul unui amplu referat. Sînt prezentate: doxazosinul (derivat nou, din familia prazosinului), urapidilul (tot alfa-blocant, cu administrare intravenoasă), medicamentele cu acțiune dublă (alfa și beta-blocantă) etc.

O problemă deosebit de interesantă este cea a ischemiei miocardice silențioase, formă clinică particulară de cardiopatie ischemică, a cărei identificare are o mare importanță în cadrul măsurilor preconizate în vederea prevenirii morții subite. Se subliniază rolul unor investigații (monitorizarea EKG tip Holter, proba de efort EKG, scintigrafia miocardică cu ^{201} Thallium etc.) pentru revelarea ischemiei miocardice silențioase.

Capitolul de gastroenterologie se referă la patologia ficatului (trei referate) și a pancreasului. În perioada actuală, cînd utilizarea medicamentelor este deseori abuzivă, afectarea ficatului este relativ frecventă. Este, cred, deosebit de binevenit acest prim referat, în care se vorbește pe larg despre hepatotoxicitatea medicamentelor.

Ciroza hepatică, afecțiune gravă și — din păcate — relativ frecventă în țara noastră, este responsabilă de producerea a două complicații: encefalopatia hepatică și hipertensiunea portală. Fiecare din aceste complicații este prezentată în cadrul monografiei noastre, bineînțeles prin prisma celor mai recente achiziții de fiziopatologie, diagnostic și tratament.

Capitolul de reumatologie este reprezentat, mai întîi, de problema spondilartritelor seronegative, care-și menține actualitatea; de data aceasta, subiectul abordat are o mare importanță practică: modul în care poate fi realizat diagnosticul precoce al acestor boli. Patologia țesutului osos este, în general, puțin cunoscută. Ne-am propus să prezentăm cea mai frecventă și — prin această prismă — cea mai importantă afecțiune a țesutului osos: osteoporoza. În două referate sînt prezentate date recente, pe de o parte, privind etiopatogenia și diagnosticul, pe de altă parte, privind tratamentul osteoporozei.

Primul referat din capitolul afectat patologiei renale are unele legături cu cel referitor la patologia digestivă: se abordează și se prezintă pe larg tratamentul litiazei renale și biliare cu ajutorul undelor de șoc (prin litotripție). Un alt referat de nefrologie are o mare importanță practică, întrucît subiectul îl constituie patogenia și tratamentul infecțiilor urinare, cu toată varietatea lor clinică, bacteriurie asimptomatică, infecție urinară joasă, pielonefrită acută etc.

Și în această ediție a „Actualităților" este prezent un capitol de hematologie. Un prim referat prezintă date la zi privind metodele de diagnostic în limfoamele

Scanned with OKEN Scanner

maligne nehodgkiniene (inclusiv studiul imunofenotipului și studiul cromozomilor). Cel de-al doilea referat aprofundează problema anomaliilor cromozomiale, întîlnite în leucemii și în limfoamele maligne, aceste anomalii avînd, pe de o parte, un rol important în oncogeneză, iar studiul lor, pe de altă parte, avînd utilitate diagnostică din ce în ce mai evidentă.

Din cele arătate în cadrul acestei scurte treceri în revistă a conținutului prezentei monografii, reiese că ea nu repetă subiectele abordate în edițiile anterioare, ci altele, noi, pe care le consider, însă, deosebit de actuale și de interesante. Sper că și publicul larg medical le va aprecia ca atare; de altfel, sugestiile vor fi binevenite pentru o eventuală nouă ediție a „Actualităților", într-un viitor nu prea îndepărtat.

Prof. dr. doc. **Șt. Șuțeanu**

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME GENERALE

Scanned with OKEN Scanner

FARMACORECEPTORII ȘI FARMACOTERAPIA MODERNĂ

V. STROESCU

Conceptul și termenul de *receptor* au fost introduse în medicină de Paul Erlich, la începutul secolului nostru, în încercarea de a explica interacțiunea dintre antigene și anticorpi. Același concept a fost folosit pentru explicarea acțiunii elective a unor compuși organici de sinteză asupra microorganismelor. Erlich imagina receptorii ca o porțiune limitată, aparținînd anumitor molecule de dimensiuni mari din protoplasmă, de care se fixează substanța activă specifică. El presupunea, de exemplu, că arsenicalele se fixează ireversibil de grupări -SH la nivelul tripanozomelor, provocînd moartea acestor protozoare — explicație care a rămas valabilă. Moleculele medicamentelor trebuie să se lege de anumiți constituenți din celule și țesuturi pentru a acționa: *„Corpora non agunt nisi fixata"*. În aceeași perioadă, J. N. Langley a utilizat termenul de *substanță receptoare* pentru materialul de la joncțiunea neuromusculară asupra căruia acționează specific stimulator nicotina și inhibitor, antagonist față de nicotină, curara.

Conceptul de receptor s-a dezvoltat în continuare în legătură cu cîteva caracteristici pe care le prezintă multe medicamente, și anume:

— *potența mare*, adică eficacitatea în doze mici — pentru o bună parte din substanțe, concentrațiile eficace sînt cuprinse între 10^{-5} și 10^{-12} M;

— *specificitatea acțiunii biologice*, majoritatea medicamentelor acționînd, mai mult sau mai puțin selectiv, asupra unui număr limitat de țesuturi, deci avînd efecte farmacologice particulare;

— *specificitatea chimică*, legată de cea biologică, tipul de moleculă, forma sa și distribuirea sarcinilor electrice fiind hotărîtoare pentru activitate;

— *existența de antagoniști specifici*, adică de substanțe care singure sînt lipsite de activitate, dar care împiedică specific acțiunea anumitor substanțe active.

Probabilitatea existenței receptorilor a fost întărită prin cercetările farmacologice cantitative efectuate în jurul mijlocului anilor '30, care au urmărit relațiile dintre concentrația medicamentelor și efectele lor. S-a dovedit că interacțiunea cu materia vie se conformează, de regulă, legii acțiunii maselor, efectul fiind proporțional cu numărul receptorilor ocupați pînă la saturarea acestora. Această constatare a fundamentat *„teoria ocupațională"* a acțiunii medicamentelor, care, ulterior, a fost dezvoltată, completată și corectată (prin teoria activității intrinseci, teoria modificărilor alosterice etc.).

Progresele cunoștințelor și tehnologiei în domeniul farmacologiei, în anii care au urmat, au permis ca receptorii, care la început au fost numai „imagini ale spiritului" unor cercetători luminați și pentru existența cărora pledau doar argumente logice și dovezi indirecte, să se concretizeze în realitatea materială a unor macromolecule definite.

Scanned with OKEN Scanner

Inițial, s-a arătat că fixarea specifică a unor molecule la nivelul receptorilor, respectiv recunoașterea semnalului chimic reprezentat de acestea, se datorește existenței, pe suprafața macromoleculei receptoare, a unui *sediu de legare* complemental chimic — electric și/sau spațial — cu molecula medicamentoasă (sau endogenă). Prin analiza relațiilor dintre structura chimică și activitatea unor medicamente s-au putut stabili caracteristicile indispensabile pentru fixare, respectiv pentru acționarea receptorilor și, prin deducție, caracteristicile suprafeței active a receptorului. Molecula acetilcolinei, de exemplu, cuprinde un capăt cationic, care pătrunde într-un sediu anionic, și o grupare esterică, care se fixează de un sediu esterofil, situate într-o anumită poziție pe suprafața macromoleculei receptoare.

Formarea complexului *medicament* (sau *moleculă endogenă)-receptor* se realizează prin stabilirea unor *legături*, obișnuit legături ionice, întărite prin punți de hidrogen și forțe van der Vaals, care consolidează, mai mult sau mai puțin, complexul, făcîndu-l rezistent la energia agitației termice. De cele mai multe ori, complexul medicament-receptor este labil. Rareori intervin legături covalente care formează complexe stabile, ceea ce face acțiunea greu sau deloc reversibilă și îi poate conferi caracter toxic. Așa se fixează, de exemplu, anticolinesterazicele organofosforice de colinesteraze sau agenții alchilanți polifuncționali de ADN.

În ultimele 2—3 decenii au putut fi izolate macromolecule receptoare din țesuturile care le conțin în cantități mari. Izolarea receptorilor a fost posibilă prin folosirea unor detergenți anionici (care solubilizează membranele și se aglomerează la suprafața proteinelor, stabilizîndu-le fără să le denatureze) și prin descoperirea unor liganzi specifici. Aceste tehnici, alături de cromatografia de afinitate, anticorpii monoclonali și tehnologia recombinării ADN, au permis progrese mari în domeniul cunoașterii structurii și organizării spațiale a macromoleculelor receptoare, respectiv a procesului de transmitere a informației prin intermediul acestora.

Actualmente se consideră că receptorii sînt macromolecule proteice, capabile să lege specific substanțe active cu moleculă relativ mică, formînd complexe care comandă anumite acțiuni biologice. Liganzii specifici ai receptorilor se leagă selectiv de aceștia, la concentrații fiziologice, în țesuturile în care se produce acțiunea.

În accepțiunea largă a cuvîntului, pot fi considerate receptori atît macromoleculele corespunzătoare unor molecule endogene — neurotransmițători, hormoni autacoizi, care funcționează ca semnale chimice —, cît și diferite enzime, macromolecule care servesc drept transportori activi (pompe ionice etc.), proteine din constituția unor canale membranare și orice alte macromolecule de care se pot fixa, în mod eficace, medicamentele.

Acționarea diferiților receptori de către medicamente are consecințe dependente de importanța și răspîndirea structurilor receptoare respective în organism. Cînd receptorul acționat este component al unui sistem funcțional larg răspîndit, valabil pentru mai multe categorii de celule, spectrul efectelor farmacologice este larg. Cînd receptorul este propriu unei categorii limitate de celule, efectul interesează numai țesutul corespunzător. Intervenția la nivelul unor sisteme vitale poate avea consecințe terapeutice majore, dar pretează, în același timp, la reacții toxice severe.

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii sînt formaţi din porţiuni care recunosc şi leagă moleculele specifice, denumite *subunităţi receptoare*, şi din porţiuni care transformă semnalul chimic în acţiuni (biochimice sau fiziologice) — *subunităţi efectoare*. Partea efectoare poate fi separată de cea receptoare. Subunităţile efectoare constau din enzime, canale ionice sau sisteme transportoare. Uneori, există o a treia componentă, reprezentată de *proteine de cuplare*, denumite proteine N, care leagă subunităţile receptoare de cele efectoare; aceste macromolecule au funcţie reglatoare, cu consecinţe stimulatoare şi inhibitoare.

Medicamentele care se fixează de receptori, deci au *afinitate* pentru aceştia şi îi acţionează, deci au *activitate intrinsecă*, provocînd efecte specifice, poartă numele de *agonişti*. Cele care se fixează de receptori, dar nu-i acţionează, ci îi blochează, poartă numele de *antagonişti*.

Cuplul medicament-agonist (sau moleculă endogenă)-receptor specific iniţiază intrarea în funcţie a unor *mecanisme amplificatoare* prin translocări ionice, prin reacţii enzimatice în cascadă, prin transformări de energie sau prin alte mecanisme de multiplicare. Aşa se explică consecinţele funcţionale majore ale unor acţiuni primare modeste cantitativ (fig.1).

Cuplarea moleculelor de medicament cu macromoleculele receptoare (în cazul receptorilor corespunzători unor molecule endogene, ca acetilcolina, noradrenalina, histamina, angiotensina, vasopresina etc.) determină, iniţial, o modificare conformaţională a proteinei respective. Această modificare poate provoca direct acţionarea mecanismului de poartă a unui canal ionic. O asemenea modalitate este operantă, de exemplu, în cazul receptorilor colinergici nicotinici, care au subunitatea receptoare cuplată cu canalul membranar pentru Na^+ şi K^+, sau în cazul receptorilor pentru GABA şi glicină, cuplaţi cu canale pentru Cl^-. Alţi receptori acţionează canalele ionice prin intermediul unor enzime, implicînd sisteme mesagere secunde — sistemul nucleotizilor ciclici (AMPc, GMPc), sistemul calcic, sistemul fosfatidilinozitolului. Astfel sînt organizaţi, de exemplu, anumiţi receptori adrenergici (beta şi $alfa_2$), receptori dopaminergici, receptori pentru enkefaline sau opioizi.

Subunităţile din componenţa receptorilor pot fi cuplate permanent — de exemplu, receptorul nicotinic şi canalul pentru Na^+ şi $K.^+$ O altă posibilitate este ca subunităţile să fie mobile şi cuplarea temporară — de exemplu, adenilatciclaza, care se deplasează în membrana celulară, poate fi acţionată de diferite subunităţi receptoare sau subunităţi de cuplare care îi reglează funcţia.

Mecanisme de reglare, valabile mai ales pentru receptorii interesaţi de neurotransmiţători, hormoni şi autacoizi, intervin în reactivitatea tisulară la medicamente. Un factor de reglare important este *echilibrul ionic*. În cazul receptorilor dopaminergici şi ai celor pentru peptidele opioide, de exemplu, legarea agoniştilor de macromoleculele receptoare este în funcţie de o concentraţie optimă a ionilor de sodiu. *Agoniştii*, prin însăşi prezenţa sau absenţa lor, pot regla capacitatea de fixare a receptorilor, funcţionalitatea, chiar numărul lor. Minusul cronic de agonist face să crească reactivitatea tisulară la acesta, iar plusul diminuează reactivitatea — este ceea ce a fost numit *reglare „up and down"*. Este cunoscut fenomenul de *sensibilizare* prin

Scanned with OKEN Scanner

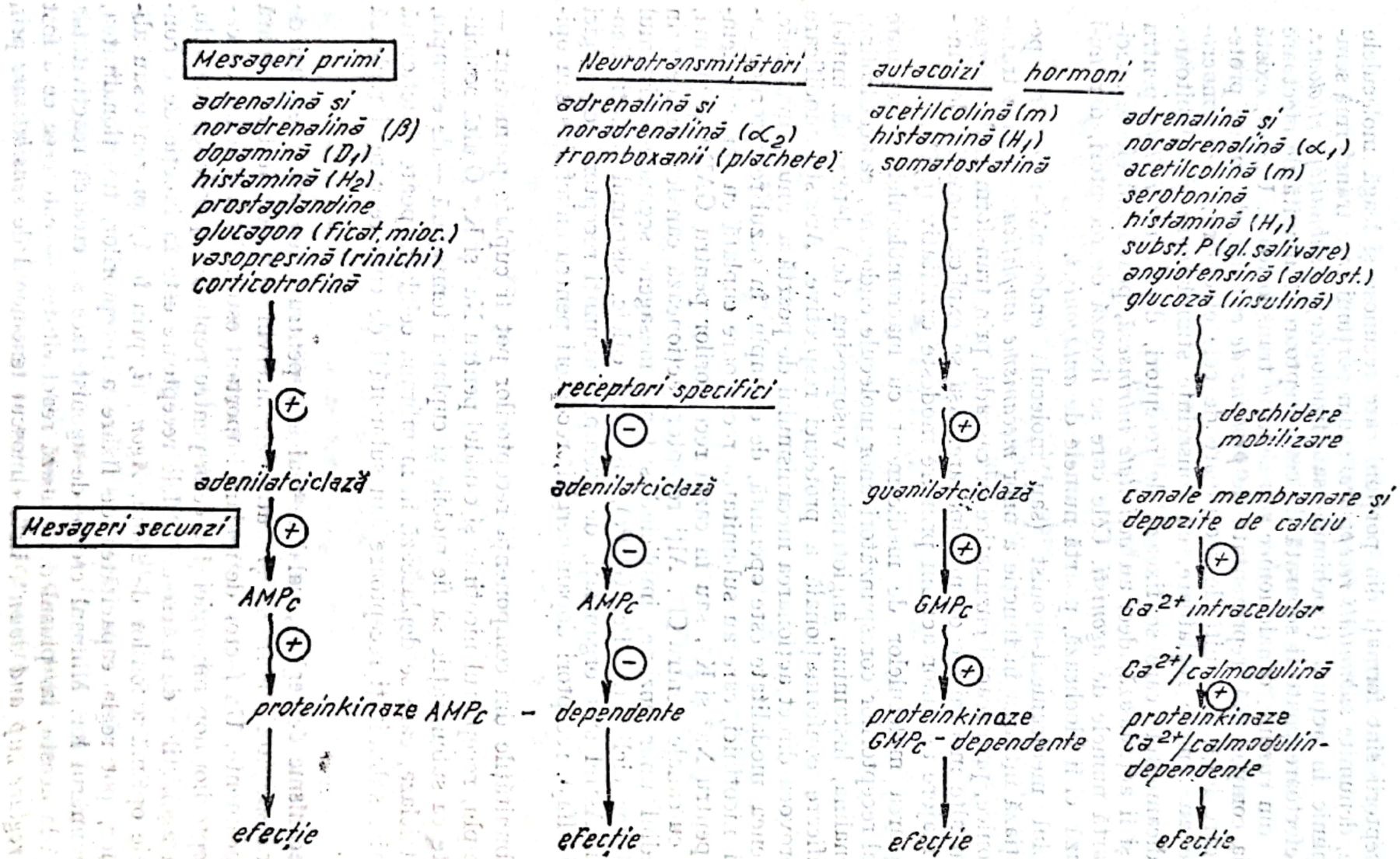


Fig. 1 — Implicarea mesagerilor primi și a mesagerilor secunzi în transmiterea, recepționarea și prelucrarea informației la nivel celular.

Scanned with OKEN Scanner

denervare chirurgicală sau chimică, care privează receptorii de acțiunea stimulatoare a neurotransmițătorului respectiv, ca și *desensibilizarea* în prezența excesului cronic de neurotransmițător sau alt agonist similar. În primul caz, numărul receptorilor crește, în cel de al doilea, scade. Aceste fenomene pot fi semnificative clinic. Creșterea efectului vasoconstrictor-hipertensiv al noradrenalinei la bolnavii tratați cu neurosimpatolitice de felul guanetidinei se explică, cel puțin în parte, prin sensibilizarea structurilor vasculare postsinaptice, ca urmare a privării lor de controlul simpatic, respectiv al lipsirii receptorilor adrenergici de agonistul fiziologic — noradrenalina. Riscul agravării anginei pectorale după întreruperea unui tratament îndelungat cu propranolol a fost atribuit, în parte, sensibilizării structurilor receptoare la catecholamina neurotransmițătoare, prin blocarea beta-adrenergică. Diminuarea eficacității stimulantelor beta-adrenergice de felul salbutamolului sau fenoterolului, atunci cînd sînt folosite abuziv, se datorește, probabil, desensibilizării musculaturii netede bronșice, respectiv micșorării progresive a cantității de receptori $beta_2$-adrenergici supuși cronic la acțiunea stimulantă, exercitată de medicamentul agonist. S-a dovedit experimental că micșorarea reactivității beta-adrenergice corespunde inactivării locale, în membrana celulară, a macromoleculelor receptoare printr-un proces de fosforilare dependent de AMPc sau migrării și sechestrării reversibile în citoplasmă a acestor macromolecule, la distanță de adenilatciclază (care reprezintă componenta efectoare). Hormonii pot avea, de asemenea, influențe reglatoare — negative sau pozitive — asupra receptorilor. De exemplu, insulina în exces diminuează cantitatea de receptori specifici, prolactina și angiotensina o cresc. Estrogenii măresc numărul receptorilor pentru progestative și prolactină.

Receptorii colinergici

Acetilcolina, neurotransmițător la sinapsele colinergice, se leagă reversibil de macromolecule specifice de pe membrana postsinaptică. Acești receptori colinergici sînt heterogeni, diferind în funcție de sinapse — fapt dovedit prin existența unor molecule agoniste și antagoniste specifice (fig. 2). Au fost descriși *receptori nicotinici* (acționați specific de nicotină) și *receptori muscarinici* (acționați specific de muscarină). Receptorii nicotinici se împart în două populații — la nivelul plăcii terminale motorii și la nivelul ganglionilor vegetativi. Receptorii muscarinici sînt *de tip* M_1, situați la nivelul unor formațiuni nervoase (în sistemul nervos central și în ganglionii plexurilor intramurale din stomac), și *de tip* M_2, situați pe membrana structurilor efectoare inervate de parasimpatic.

Receptorii colinergici sînt proteine specifice integrale, încorporate asimetric în membrana celulară, în dreptul sinapsei. Mai mult de jumătate din suprafața lor proemină extracelular. Sediul de legare a neurotransmițătorului este situat pe extremitatea dinafară. Receptorii interacționează, pe de o parte, cu aceticolina și alți agoniști colinergici, pe de alta, cu diferite

proteine intermediare şi efectoare — proteine guaninnucleotidice, canale ionice, enzime, fosfolipide membranare.

Receptorul nicotinic de la placa terminală motorie este cel mai bine cunoscut. El a putut fi studiat datorită disponibilului mare — organul electric al unor peşti tropicali constă dintr-o aglomerare enormă de plăci terminale cu un conţinut foarte bogat în macromolecule receptoare — şi datorită

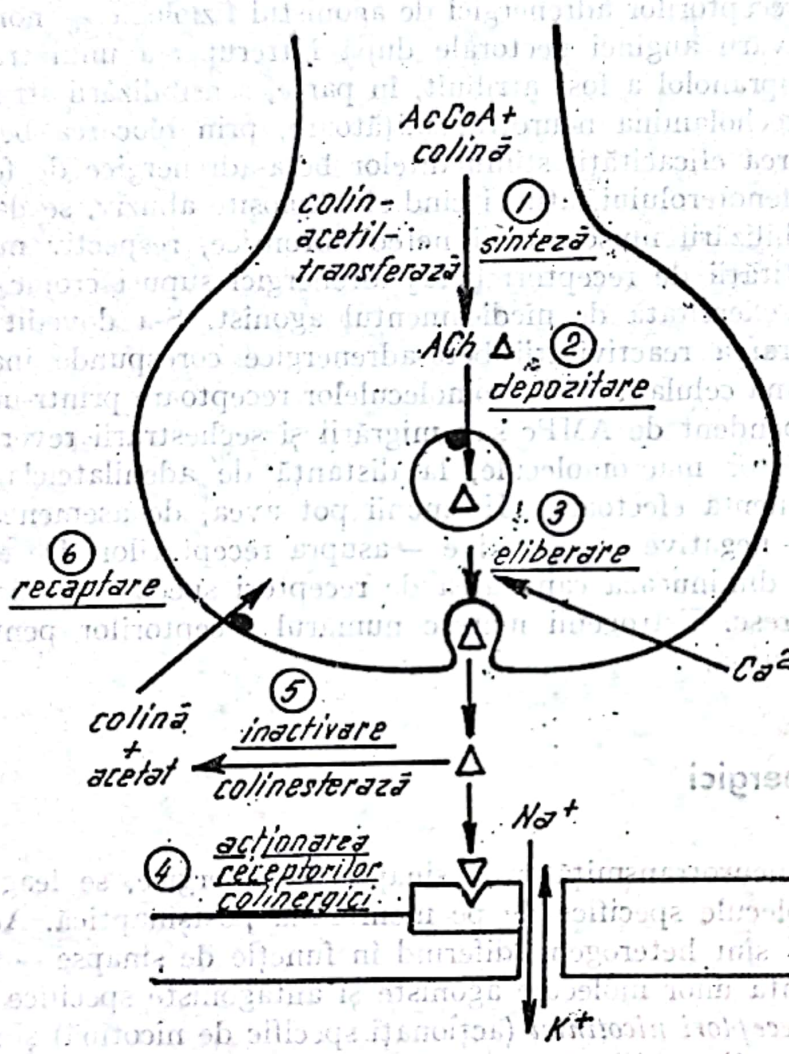


Fig. 2 — Dispoziţia biochimică şi fiziologică a acetilcolinei la nivelul unei sinapse colinergice.

descoperirii alfa-toxinelor din veninul unor şerpi Cobra, îndeosebi alfa-bungarotoxina, care este un ligand foarte specific şi stabil (fig. 3). S-a dovedit că receptorul nicotinic constă dintr-un oligomer cu masa moleculară relativă (Mr) de 250 000—270 000 daltoni, care conţine cinci subunităţi: două subunităţi notate cu alfa (cu Mr de 40 000) şi alte trei, cu beta, gama, respectiv delta.

Aceste subunităţi traversează membrana organizată în pachete. Ele formează spre exterior o rozetă cu un diametru de 8 nm, unde se fixează ace-

tilcolina, la nivelul unor sedii de legare specifice aparţinînd subunităţilor alfa. Subunităţile înconjură un canal ionic central pentru Na^+ şi K^+ (fig. 4).

Receptorii muscarinici, mai puţin cunoscuţi, sînt polipeptide cu Mr 80 000, fiind deosebiţi structural de receptorii nicotinici.

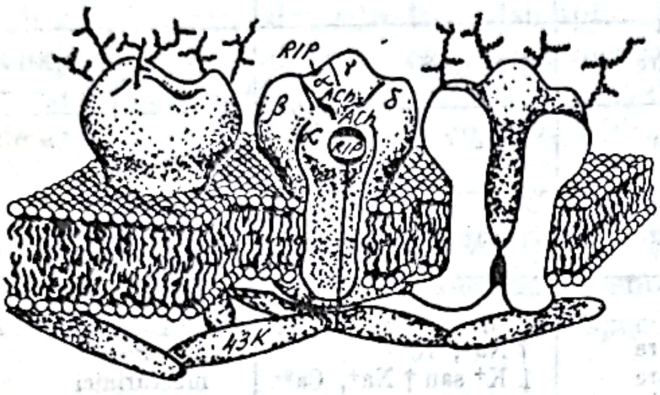


Fig. 3 — Receptorul nicotinic de pe placa terminală motorie — schematic (după *Hucho F.*, 1986).

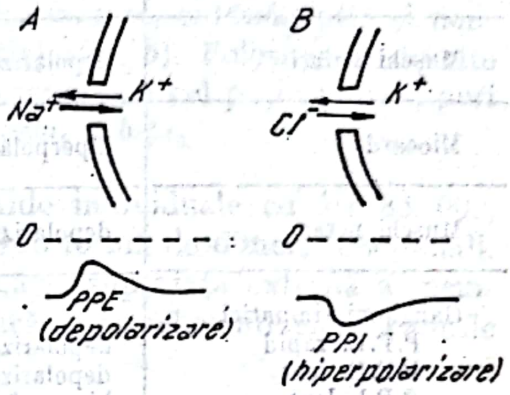


Fig. 4 — Fenomenele de translocare ionică şi modificarea potenţialului membranar produse prin acţionarea receptorilor colinergici (după *Stroescu V.*, 1989).

Acţionarea receptorilor nicotinici de către acetilcolină şi alţi agonişti provoacă modificări conformaţionale ale proteinei, cu deschiderea canalului membranar pentru Na^+ şi K^+, influx masiv de Na^+, depolarizare şi excitaţie (fig. 5).

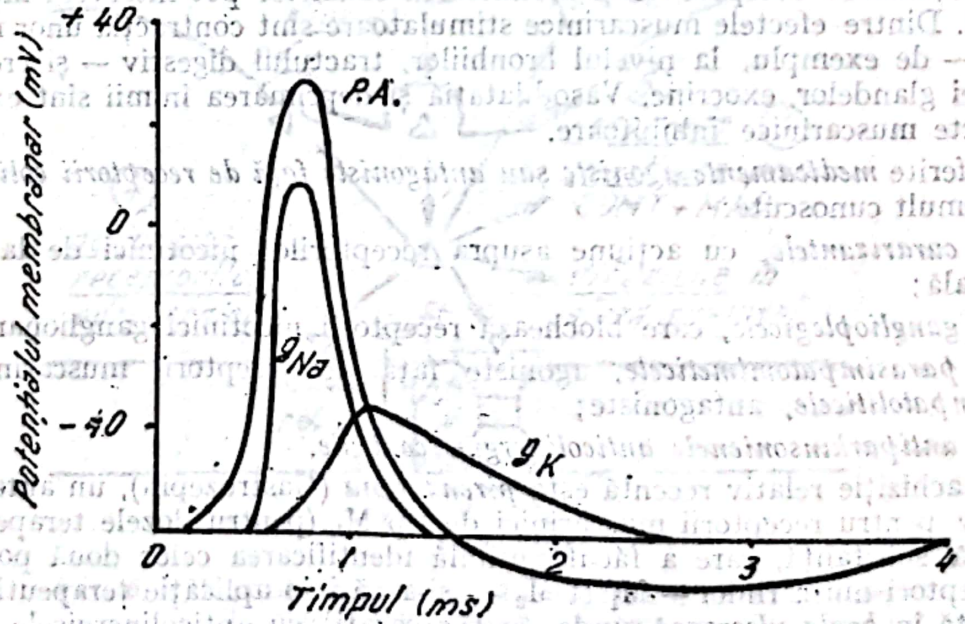


Fig. 5 — Potenţialul de acţiune (*P.A.*) şi conductanţa pentru sodiu (g_{Na}) şi pentru potasiu (g_K) (după *Hucho F.*, Neurochemistry, p. 97, VCH, Weinheim, 1986, modificat).

Aşa se explică stimularea plăcii terminale şi contracţia muşchilor striaţi, stimularea ganglionilor vegetativi şi a celulelor medulosuprarenale (tabelul I).

TABELUL I

Modificările potențialului membranar și ale conductivității produse de acetilcolină la nivelul unor celule postsinaptice (după *Mogaznik L.C.*, 1976, modificat)

Celula	Modificarea potențialului membranar	Modificarea conductivității ionice	Tipul de receptori colinergici
Mușchi striați	depolarizare	↑ Na^+, K^+	nicotinici
Miocard	hiperpolarizare	↑ K^+	muscarinici
Mușchi netezi	depolarizare	↑ Na^+ (K^+, Ca^{2+})	muscarinici
Ganglioni simpatici			
P.P.E. rapid	depolarizare	↑ Na^+, K^+	nicotinici
P.P.E. lent	depolarizare	↓ K^+ sau ↑ Na^+, Ca^{2+}	muscarinici
P.P.I. lent	hiperpolarizare	↓ Na^+	
Neuroni corticali	depolarizare	↓ K^+	muscarinici

Acționarea receptorilor muscarinici determină modificarea canalelor potasiului: scăderea permeabilității pentru K^+, cu diminuarea influxului ionic, depolarizare și excitație, sau mărirea permeabilității, cu creșterea efluxului ionic, hiperpolarizare și inhibiție (în funcție de structura efectoare). Între acționarea receptorilor și modificarea canalelor pot interveni mesageri secunzi. Dintre efectele muscarinice stimulatoare sînt contracția unor mușchi netezi — de exemplu, la nivelul bronhiilor, tractului digestiv — și creșterea secreției glandelor exocrine. Vasodilatația și deprimarea inimii sînt exemple de efecte muscarinice inhibitoare.

Diferite *medicamente agoniste sau antagoniste față de receptorii colinergici* sînt demult cunoscute:

— *curarizantele*, cu acțiune asupra receptorilor nicotinici de la placa terminală;

— *ganglioplegicele*, care blochează receptorii nicotinici ganglionari;

— *parasimpatomimeticele*, agoniste față de receptorii muscarinici, și *parasimpatoliticele*, antagoniste;

— *antiparkinsonienele anticolinergice centrale.*

O achiziție relativ recentă este *pirenzepina* (Gastrozepin), un antagonist selectiv pentru receptorii muscarinici de tip M_1 (pentru dozele terapeutice). Această substanță, care a făcut posibilă identificarea celor două populații de receptori muscarinici — M_1 și M_2 —, și-a găsit o aplicație terapeutică importantă în *boala ulceroasă*, unde, în comparație cu anticolinergicele clasice de tip atropinic, are avantajul de a inhiba selectiv secreția gastrică, fiind practic lipsită de efectele nedorite obișnuite, de tip atropinic. O serie de agoniști selectivi ai receptorilor M_1 din creier, sintetizați de curînd, sînt anticipați ca utili în *boala Alzheimer* (demența presenilă, caracterizată printr-un deficit al neuronilor colinergici în scoarță și hipocamp).

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii adrenergici

Noradrenalina, neurotransmițător la terminațiile simpatice din periferie și în sistemul nervos central și hormon medulosuprarenal, ca și **adrenalina,** principalul hormon medulosuprarenal, acționează specific receptorii adrenergici, care sînt situați postsinaptic, presinaptic, extrasinaptic și nonsinaptic (la nivelul unor celule fără inervație) (fig. 6). Folosirea a diferite substanțe agoniste și antagoniste a permis descrierea a cel puțin patru tipuri de asemenea receptori, notați cu *alfa*$_1$, *alfa*$_2$, *beta*$_1$ și *beta*$_2$.

Receptorii alfa-adrenergici sînt polipeptide individuale cu Mr 85 000, care în membrana nativă se găsesc probabil sub formă de dimeri funcționali. Mai mult de jumătate din moleculă proemină la suprafața externă a membranei, unde conține sediul de legare specifică a catecholaminelor. Tipurile

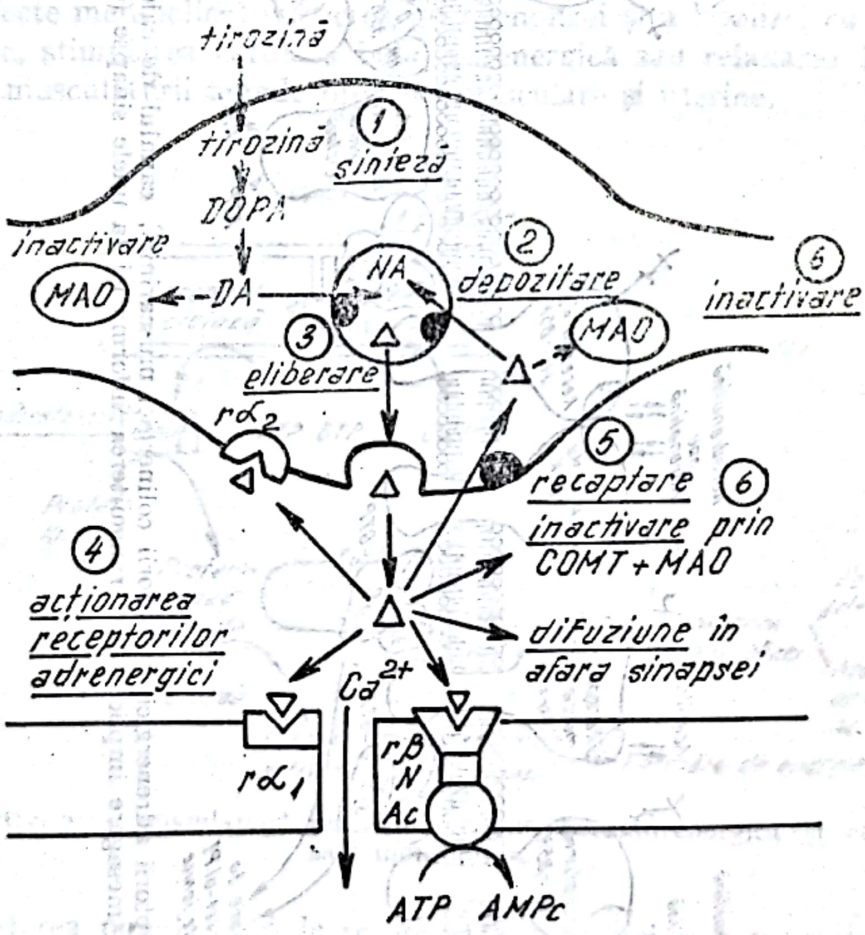


Fig. 6 — Dispoziția biochimică și fiziologică a noradrenalinei la nivelul unei sinapse adrenergice.

alfa$_1$ și alfa$_2$ sînt foarte asemănătoare structural, reprezentînd probabil izoreceptori. Anticorpii monoclonali specifici pentru sediile de legare alfa$_1$ și alfa$_2$ nu reacționează încrucișat, ceea ce corespunde particularităților farmacodinamice cunoscute (fig. 7).

Scanned with OKEN Scanner

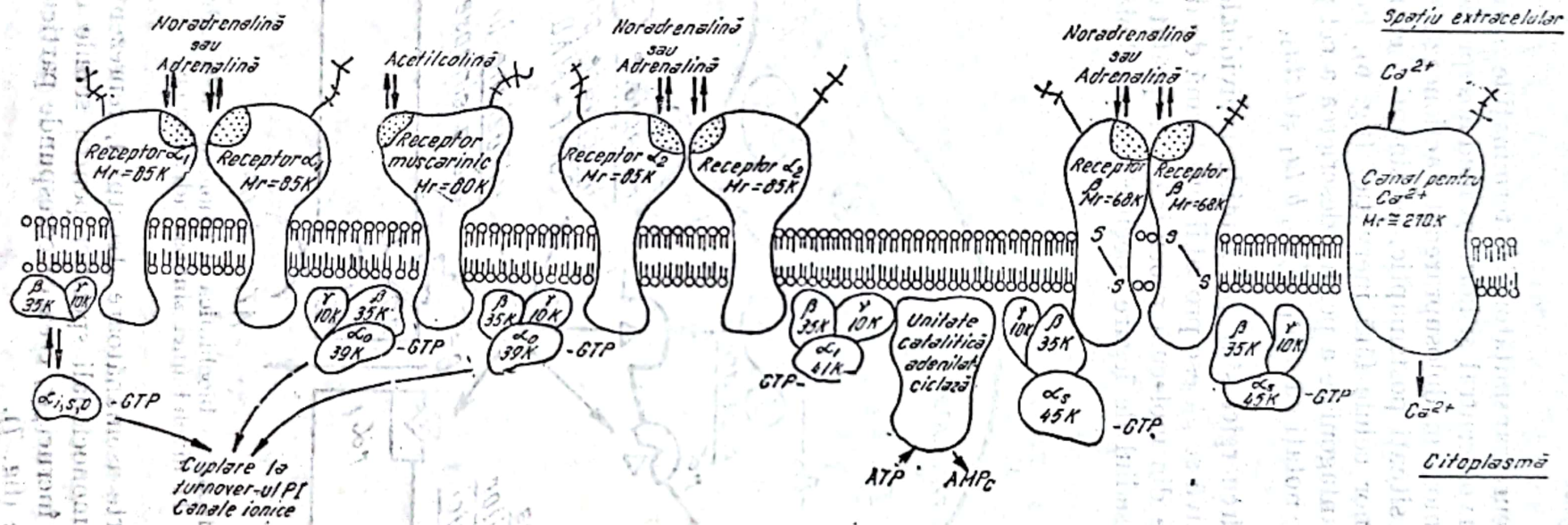


Fig. 7 — Receptorii adrenergici, receptorii colinergici muscarinici, canalul de calciu, proteinele reglatoare și sistemele mesagere implicate în transmiterea informației la unele sinapse (după *Venter C.*, 1987).

Receptorii beta-adrenergici sînt polipeptide individuale cu Mr 68 000, care se găsesc în membrana nativă tot sub formă de dimeri. Macromolecula proemină la suprafaţa celulei, unde poartă sediul de legare specific. Tipurile $beta_1$ şi $beta_2$ se aseamănă mult structural, diferenţa majoră referindu-se la sediul de legare specific.

Acţionarea receptorilor adrenergici implică proteine reglatoare GTP-dependente intermediare şi mesageri secunzi. În cazul *receptorilor* $alfa_1$ intervin, ca mesageri secunzi, sistemele calcic şi inozitolfosfat, care comandă fenomene excitatoare — în principal vasoconstricţia. Acţionarea *receptorilor* $alfa_2$ provoacă *inhibarea adenilatciclazei*, cu micşorarea cantităţii de AMPc celular. Ca efecte $alfa_2$ sînt mai cunoscute diminuarea eliberării noradrenalinei din terminaţiile adrenergice (în cadrul unui mecanism de autocontrol prin *feedback* negativ), vasoconstricţia şi favorizarea agregării plachetare. Pentru *receptorii beta* intervin, secvenţial, un proces de *stimulare a adenilatciclazei*, cu creşterea cantităţi de AMPc, activarea unor proteinkinaze şi modificări metabolice şi de permeabilitate membranară (fig. 8). Aşa se explică diferite efecte metabolice: creşterea glicogenolizei şi a lipolizei cu consecinţe energogene, stimularea cardiacă $beta_1$-adrenergică sau relaxarea $beta_2$-adrenergică a musculaturii netede bronşice, vasculare şi uterine.

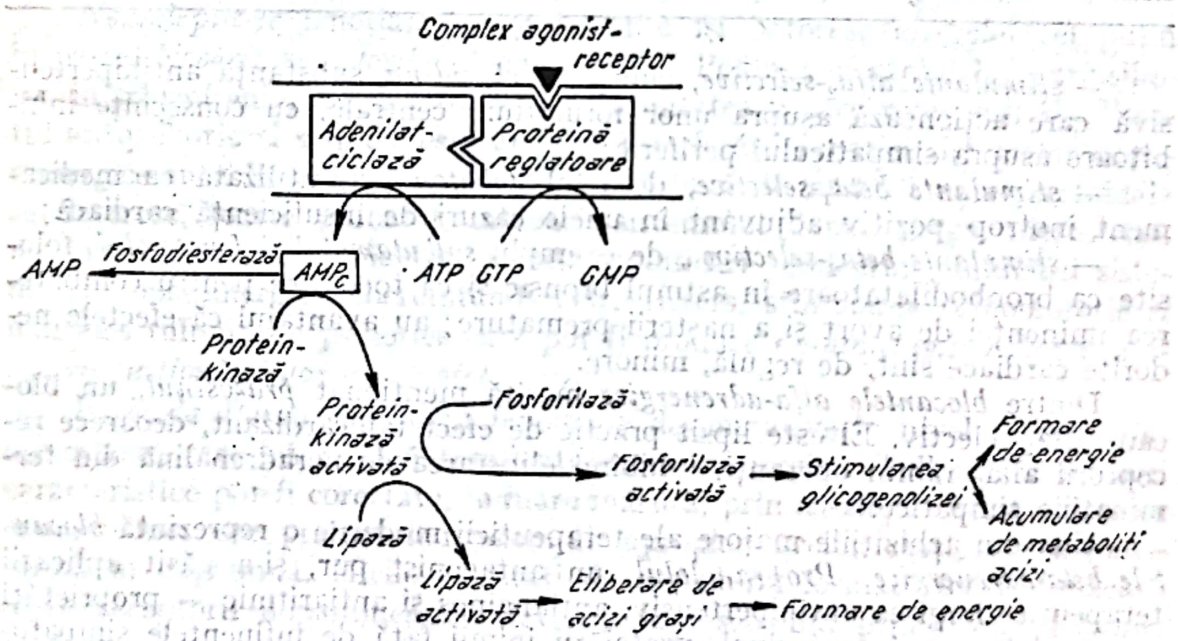


Fig. 8 — Activitatea adenilatciclazei prin acţiune beta-adrenergică şi consecinţele sale metabolice.

Cunoaşterea populaţiilor de receptori adrenergici şi a mecanismelor ce intervin la nivel molecular a permis, în ultimele decenii, realizarea de progrese mari în terapeutică (tabelul II).

Pe lîngă stimulantele alfa-adrenergice cu spectru larg, clasice (adrenalină, noradrenalină, efedrină), stimulantele $alfa_1$-adrenergice (fenilefrină, metoxamină) şi stimulantele beta-adrenergice neselective (izoprenalină), mai demult cunoscute, au fost introduse în terapeutică:

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II

Clasificarea medicamentelor care acționează la nivelul receptorilor adrenergici (după *Stroescu V.*, 1989)

1. *Stimulantele receptorilor adrenergici* (stimulante adrenergice directe, adrenomimetice)
1.1. *Neselective*
1.1.1. Stimulante alfa$_1$, afla$_2$, beta$_1$ și beta$_2$: adrenalină
1.1.2. Stimulante alfa$_1$, alfa$_2$ și beta$_1$: noradrenalină
1.2. *Alfa-selective*
1.2.1. Stimulante alfa$_1$: fenilefrină, metoxamină
1.2.2. Stimulante alfa$_2$: clonidină
1.3. *Beta-selective*
1.3.1. Stimulante beta$_1$ și beta$_2$: izoprenalină
1.3.2. Stimulante beta$_1$: dobutamină, prenalterol
1.3.3. Stimulante beta$_2$: salbutamol, terbutalină, fenoterol, ritodrin etc.
2. *Blocantele receptorilor adrenergici* (inhibitoare ale receptorilor adrenergici, simpatolitice directe, adrenolitice)
2.1. *Alfa-selective*
2.1.1. Blocante alfa$_1$, alfa$_2$: fentolamină, tolazolină
2.1.2. Blocante alfa$_1$: prazosin
2.2. *Beta-selective*
2.2.1. Blocante beta$_1$ și beta$_2$: propranolol, pindolol etc.
2.2.2. Blocante beta$_2$: metoprolol, atenolol etc.

— *stimulante alfa$_2$-selective*, cum este *clonidina*, substanță antihipertensivă care acționează asupra unor formațiuni centrale, cu consecințe inhibitoare asupra simpaticului periferic;

— *stimulante beta$_1$-selective*, de felul *dobutaminei*, utilizată ca medicament inotrop pozitiv adjuvant în unele cazuri de insuficiență cardiacă;

— *stimulante beta$_2$-selective* , de exemplu *salbutamolul* și *fenoterolul*, folosite ca bronhodilatatoare în astmul bronșic și ca tocolitice pentru combaterea iminenței de avort și a nașterii premature; au avantajul că efectele nedorite cardiace sînt, de regulă, minore.

Dintre *blocantele alfa-adrenergice* merită menționat *prazosinul*, un blocant alfa$_1$-selectiv. El este lipsit practic de efect tahicardizant, deoarece receptorii alfa$_2$ rămîn operanți, inhibînd eliberarea de noradrenalină din terminațiile simpatice.

Una din achizițiile majore ale terapeuticii moderne o reprezintă *blocantele beta-adrenergice*. *Propranololul*, un antagonist pur, și-a găsit aplicații terapeutice largi ca antihipertensiv, antianginos și antiaritmic — proprietăți care se datoresc, în principal, protejării inimii față de influențele simpatocatecholaminergice stimulatoare. *Blocantele beta-selective — metoprolol, atenolol* etc. — au constituit un progres, deoarece interesează mai puțin receptorii beta$_2$ bronșici, respectiv pot fi folosite, cu grijă, și în prezența astmului bronșic sau a altor afecțiuni bronșice obstructive.

Receptorii dopaminergici

Dopamina funcționează ca neurotransmițător mai ales în sistemul nervos central. Receptorii dopaminergici au fost caracterizați cu ajutorul unor liganzi specifici. Folosirea de agoniști și antagoniști selectivi a permis descri-

erea a cel puțin două tipuri: *receptori* D_1 și *receptori* D_2. Au fost descrise, de asemenea, două stări interconvertibile: cu afinitate mare pentru antagoniști și agoniști și cu afinitate mare pentru antagoniști și mică pentru agoniști.

Receptorii D_1 sînt cuplați cu *adenilatciclaza*, pe care o *activează*, crescînd cantitatea de AMPc în celule. Ei se găsesc în corpii striați, ganglionii simpatici, retină, paratiroidă, miocard, mușchii netezi vasculari. Nu au agoniști foarte selectivi. Funcția lor fiziologică în sistemul nervos central nu este precizată; se presupune că mediază transmisia în ganglionii simpatici. Periferic, acționarea lor provoacă stimularea miocardului și vasodilatației; de asemenea, controlează funcția paratiroidei.

Receptorii D_2 se găsesc în hipofiza anterioară și în pars intermedia. Acționarea lor este urmată de *micșorarea activității adenilatciclazei*. Mediază inhibarea secreției de prolactină și alte acțiuni centrale ale dopaminei; de asemenea, inhibă eliberarea neurotransmițătorului (deși este posibil ca receptorii presinaptici autoreglatori să fie de un alt tip — D_3).

Influențarea medicamentoasă, directă sau indirectă, a receptorilor dopaminergici și-a găsit aplicații importante mai ales în psihiatrie și neurologie.

Neuroleptícele fenotiazinice și înrudite își datoresc efectele, cel puțin în parte, *blocării receptorilor dopaminergici*. Potența efectului lor antipsihotic, în schizofrenie, este în corelație cu afinitatea pentru receptorii D_2. Efectul antipsihotic și sedativ este atribuit interferării funcției sistemelor dopaminergice mezolimbic și mezocortical. Tulburările motorii extrapiramidale se datoresc, foarte probabil, inhibării sistemului dopaminergic nigrostriat, iar hipersecreția de prolactină și alte modificări endocrine, inhibării sistemului dopaminergic tuberoinfundibular. Invers, stimularea psihomotorie și mai ales tulburările psihotice care pot fi produse de *amfetamină* sînt consecutive *acționării dopaminergice centrale*.

În *boala Parkinson* există fenomene degenerative la nivelul sistemului nigrostriat, care interesează terminațiile dopaminergice. Tulburările motorii caracteristice pot fi corectate, în mare măsură, prin *levodopa*. Acest *precursor al dopaminei* este preluat de neuroni din apropierea celor lezați, care îl transformă în dopamină. Micile cantități de dopamină formată local difuzează către receptorii dopaminergici, deveniți hipersensibili prin deficitul cronic de neurotransmițător, stimulîndu-i. *Bromocriptina, agonist dopaminergic central*, poate realiza beneficii în parkinsonism, ca și în stările de *hiperprolactinemie* și la *acromegali*.

Greața și voma presupun, de asemenea, o componentă dopaminergică. Așa se explică, probabil, *efectul antivomitiv* al *fenotiazinelor* și *metoclopramidei* (antagoniști dopaminergici), ca și *voma* pe care o produc *apomorfina* (agonist dopaminergic) și *levodopa* (precursor al dopaminei).

Acțiunea vasodilatatoare periferică dopaminergică în teritoriile splanhnic și renal, alături de acțiunea stimulantă cardiacă de tip adrenergic a *dopaminei*, și-au găsit utilitatea în *tratamentul colapsului*.

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii serotoninergici

Serotonina sau *5-hidroxitriptamina* este un neurotransmițător aminergic, care acționează în periferie și în sistemul nervos central; de asemenea, se comportă ca autacoid. Au fost descrise trei tipuri de *receptori serotoninergici*, notați cu *M*, HT_1 și HT_2 (sau D).

Receptorii HT_2 sînt situați postsinaptic. Acționarea lor determină fenomene de excitație sau inhibiție, cu modificări de comportament, inhibarea unor mecanisme senzitivo-senzoriale, contracția mușchilor netezi, agregarea plachetară. O serie de *antagoniști* cu afinitate mare pentru acești receptori sînt folosiți ca medicamente: *metisergida*, indicată ca antimigrenos și pentru tratamentul simptomatic al carcinoidului, *ciproheptadina* (care are și proprietăți antihistaminice și anticolinergice), utilizată ca antihistaminic și pentru stimularea apetitului la copii, *ketanserina*, în curs de evaluare ca antihipertensiv. Este posibil ca unele *antidepresive de tip triciclic* să-și datoreze eficacitatea, în psihozele depresive și ca analgezice, împiedicării recaptării serotoninei, cu creșterea disponibilului de neurotransmițători pentru receptorii de la unele sinapse centrale. *Lisergida*, antagonist serotoninergic central, este un toxic halucinogen.

Receptorii HT_1 sînt situați presinaptic, acționarea lor provocînd inhibiție presinaptică, diminuarea eliberării de serotonină în creier și de noradrenalină în periferie.

Receptorii M, mai puțin cunoscuți, acționează excitator la nivelul unor terminații neuronale din periferie — terminații colinergice, adrenergice și fibre senzitive C — , provocînd eliberarea de acetilcolină, eliberarea de noradrenalină și durere.

Receptorii histaminergici

Receptorii histaminergici, situați la suprafața membranei celulare, nu au fost încă izolați și identificați. Folosirea de agoniști și antagoniști specifici a permis diferențierea a două tipuri: H_1 și H_2.

Receptorii H_1 sînt responsabili de acțiunea stimulantă asupra musculaturii netede bronșice, intestinale și uterine, de stimulare a celulelor cromafine, de generare a impulsurilor în anumite fibre nervoase și, în parte, de acțiunea vasodilatatoare a histaminei (la om, vasodilatația este predominant H_1 —histaminergică). Activarea receptorilor H_1 determină o *creștere a concentrației ionilor de calciu* în celule, fenomen probabil responsabil de efectele de tip stimulant, consecutive depolarizării. *Agoniștii H_1 —histaminergici*, în ordinea descrescîndă a potenței, sînt: histamina, 2-tiazoliletilamina, 2-metilhistamina, beta-histina și piridiletilamina. *Antagoniștii* sînt *antihistaminicele clasice*, care blochează competitiv receptorii H_1.

Receptorii H_2 sînt responasbili de stimularea secreției gastrice, stimularea contracției cardiace, inhibarea secreției histaminiei de către bazofile și unele efecte nervos centrale și periferice ale histaminei. Acționarea acestor

Scanned with OKEN Scanner

receptori provoacă *stimularea adenilatciclazei*, cu mărirea cantității de AMPc în celulele țintă. *Agoniștii* H_2, în ordinea descrescîndă a potenței, sînt: impromidina, histamina, dimapritul (4-metilhistamină), 2-metilhistamina, betazolul. *Antagoniștii* sînt reprezentați de *cimetidină* și de alte antihistaminice, care blochează competitiv receptorii H_2.

Primele medicamente importante care influențează receptorii histaminergici au fost *antihistaminicele clasice*, categorie în care sînt cuprinse *prometazina, feniramina, mepiramina* și altele. Acestea *blochează receptorii* H_1, motiv pentru care combat o serie de acțiuni nocive ale histaminei eliberate în cadrul reacțiilor alergice de tip I *(reacții anafilactice)*, domeniu în care și-au găsit aplicația terapeutică.

Antagoniștii la nivelul receptorilor H_2, descoperiți mai tîrziu, au permis descrierea celui de-al doilea tip de receptori ai histaminei. În această categorie de substanțe sînt cuprinse *cimetidina, ranetidina, famotidina* etc., medicamente majore ale *bolii ulceroase*, foarte active ca inhibitori ai secreției de acid clorhidric în stomac.

Receptorii pentru aminoacizii cu funcție de neurotransmițători

Anumiți aminoacizi funcționează ca transmițători certi sau probabili la unele sinapse din sistemul nervos central. În această categorie intră, pe de o parte, *acidul gama-aminobutiric* sau *GABA* și *glicina* — neurotransmițători inhibitori — și, pe de altă parte, *glutamatul* și *aspartatul* — neurotransmițători excitatori. Pentru acești aminoacizi există receptori specifici.

Receptorii pentru GABA

Receptorii GABA-ergici au fost izolați și identificați în creier. Ei sînt proteine alosterice cu Mr 220 000. Distribuția lor este largă, corespunzător neuronilor GABA-ergici, în majoritate celule intercalare scurte. Au fost descrise două tipuri de receptori: $GABA_A$ și $GABA_B$.

Receptorii $GABA_A$ sînt situați postsinaptic (fig. 9). Ei formează un complex cu *canalele pentru ionii de clor*. Acționarea de către GABA determină

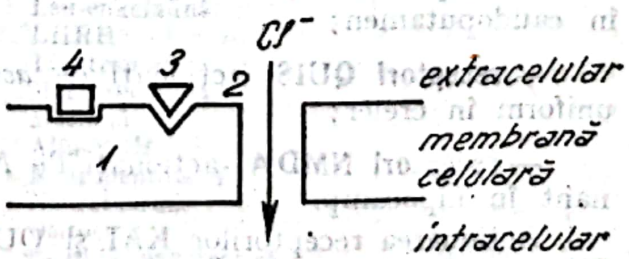


Fig. 9 — Receptorul GABA-ergic *(1)* cuplat cu canalul pentru Cl^- *(2)* și locurile de legare specifică pentru GABA *(3)* și benzodiazepinele tranchilizante *(4)*.

deschiderea acestor canale, cu influx de Cl^-, hiperpolarizare și inhibiție, respectiv micșorarea depolarizării produse prin excitație.

Bicuculina și *picrotoxina*, toxice convulsivante, se fixează pe sediul de legare a GABA, față de care se comportă *antagonist* competitiv, respectiv necompetitiv.

Un interes deosebit îl prezintă *benzodiazepinele*, grupă de medicamente larg folosite pentru efectul tranchilizant, hipnotic, miorelaxant și anticonvulsivant. Benzodiazepinele se fixează de un *sediu alosteric* de pe suprafața receptorilor GABA, modificîndu-le conformația. Aceasta are drept consecință *facilitarea legării* GABA de sediul specific, respectiv potențarea acțiunii inhibitoare a neurotransmițătorului. În ultimul timp au fost descrise și benzodiazepine cu acțiune antagonistă, care blochează sediul de legare a benzodiazepinelor agoniste, ca și molecule din aceeași grupă chimică, care au acțiune agonistă inversă, îngreunînd legarea GABA de receptorul specific. Substanțe din aceste categorii ar putea deveni medicamente cu efecte terapeutice noi. *Barbituricele* se leagă, de asemenea, de receptorii GABA, la nivelul unui alt sediu alosteric, mai puțin specific, favorizînd efectele inhibitoare ale GABA, ceea ce explică proprietățile sedative și hipnotice.

Receptorii pentru glicină

Receptorul glicinei este o glicoproteină care cuprinde mai multe lanțuri polipeptidice. Ca și receptorul GABA, formează un *complex cu canalul pentru ionii de clor*. Acționarea receptorilor determină creșterea permeabilității acestui canal, cu hiperpolarizare și inhibiție. În afara glicinei se comportă agonisit *taurina* și *beta-alanina*, care funcționează probabil tot ca neurotransmițători.

Stricnina, un alcaloid convulsivant, se fixează la nivelul canalului pentru ionii de clor din componența receptorului glicinei, împiedicînd deschiderea acestuia comandată de glicină și alți agoniști. Este posibil ca substanțe cu acțiune asupra receptorului glicinei să devină în viitor medicamente, considerînd potențialul de a modifica funcția unor sinapse importante din creier.

Receptorii pentru glutamat și aspartat

Au fost descrise trei tipuri de receptori specifici pentru glutamat și aspartat, aminoacizi îndeaproape înrudiți, care funcționează foarte probabil ca neurotransmițători excitatori la unele sinapse din sistemul nervos central:

— **receptori KAI**, activați selectiv de *acidul kainic* și localizați mai ales în caudoputamen;

— **receptori QUIS**, acționați de *acidul quisqualic* și distribuiți relativ uniform în creier;

— **receptori NMDA**, acționați de *N-metil-D-aspartat*, situați predominant în hipocamp.

Acționarea receptorilor KAI și QUIS deschide canalul pentru Na^+, și K^+, cu influx masiv de Na^+, depolarizare și excitație. Acționarea receptorilor NMDA deschide canalele pentru Na^+ și pe cele pentru Ca^{2+}, cu influxul ionilor respectivi, depolarizare și potențare postsinaptică de durată.

Anumite peptide, îndeosebi γ-D-*glutamilglicina*, blochează nespecific receptorii pentru aminoacizii excitatori. Receptorii NMDA sînt blocați specific de *derivați ai acidului ω-fosfonic*, de *ketamină* (un anestezic general intra-

Scanned with OKEN Scanner

venos), *fenciclidină* (un drog care provoacă dependență) și de către anumite *opioide*. *Ionii de magneziu* blochează canalele calciului sensibile la acționarea receptorilor NMDA de către glutamat.

Fiziologia și fiziopatologia aminoacizilor cu funcție de neurotransmițători excitatori prezintă un interes deosebit și investigarea substanțelor agoniste și antagoniste la nivelul receptorilor specifici ar putea da naștere unor noi grupe de medicamente cu proprietăți originale.

Glutamatul a fost implicat în modificările sinaptice de durată, importante pentru *procesele de învățare și memorizare* — agoniștii receptorilor NMDA pot prezenta interes în această privință. Este posibil ca în *patogenia epilepsiei* să intervină un exces de aminoacizi excitatori, de unde eventualul potențial terapeutic al unor antagoniști ai glutamatului în această boală neurologică. Trebuie, de asemenea, avut în vedere că excesul de glutamat a fost incriminat în *patogenia choreei Huntington* (ținînd seama de neurotoxicitatea caracteristică a acidului kainic, agonist al receptorilor KA I).

Receptorii pentru neuropeptide

O serie de peptide de dimensiuni mici funcționează ca transmițători sau cotransmițători sinaptici certi sau posibili. Unele dintre acestea aparțin și sistemului endocrin sau tractului gastrointestinal. Cele mai cunoscute sînt *enkefalinele*, *substanța* P, *neuropeptida* Y, *peptida intestinală vasoactivă* sau *VIP* și *CGRP*. Ele acționează asupra unor receptori specifici încă puțin cunoscuți (tabelul III).

TABELUL III

Cîțiva neurotransmițători certi sau probabili în sistemul nervos central (lista neuropeptidelor după *Magistretti P.J.*, 1987)

Neurotransmițători identificați în SNC

Acetilcolină
Noradrenalină, Dopamină
Serotonină
Histamină
Acid glutamic, acid aspartic, glicină, GABA

Neuropeptide care funcționează ca neurotransmițători, cotransmițători sau modulatori sinaptici în SNC

ACTH
Angiotensină
Bombezină
Bradikinină
Calcitonină
Carnosină
CGRP
Colecistokinină
CRF
Delta sleep inducing peptide
Dinorfină
Beta-endorfină
Gastrină
GH
Glucagon
GRF
Insulină
Kiotrofină
Leu-enkefalină
LHRH
Lipotropină
Met-enkefalină
Motilină
Alfa-MSH
Neuropeptidă Y
Neurotensină
Ocitocină
Peptidă pancreatică
Proctolină
Secretină
Somatostatină
Substanță P
THR
Vasopresină
VIP

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii pentru enkefaline şi alte peptide opioide

Receptorii acţionaţi de morfină şi de alte medicamente analgezice de tip opioid corespund unor peptide endogene — *enkefaline, endorfine* şi *dinorfine* — care au fost denumite *peptide opioide* sau *opioide endogene.* Acestea funcţionează ca transmiţători sau modulatori sinaptici centrali pe căile senzaţiei dureroase, ca şi la nivelul unor formaţiuni importante pentru procesele psihoemoţionale şi pentru reglarea vegetativă şi hormonală.

Receptorii specifici ai peptidelor opioide au probabil structură proteică şi cuprind o grupare SH esenţială. Ei se găsesc în două forme interconvertibile, una cu afinitate mare pentru agonişti, alta pentru antagonişti. Ionii de sodiu reduc afinitatea pentru agonişti şi o cresc pentru antagonişti, favorizînd cea de-a doua formă.

Studierea procesului de legare a peptidelor opioide şi a analgezicelor morfinice a dovedit existenţa certă a trei tipuri de receptori specifici: μ **(mü),** k **(kapa),** δ **(delta)** şi, probabil, a unui al patrulea tip, notat cu σ **(sigma).** Enkefalinele au afinitate mare pentru receptorii δ, medie (met-enkefalina) sau mică (leu-enkefalina) pentru receptorii μ şi nu se leagă de receptorii k. *Opioidele* exogene *analgezice* — morfina şi substituenţii de sinteză — acţionează agonist, agonist parţial sau antagonist asupra unora sau altora dintre receptorii specifici, ceea ce explică diferenţierea lor farmacodinamică. *Morfina,* de exemplu, este un agonist pur, interesînd receptorii μ şi k; *pentazocina* este agonist-antagonist, acţionează receptorii k şi σ şi blochează receptorii μ. *Naloxona,* un antidot al morfinei, se comportă antagonist faţă de toţi receptorii opioizi (tabelul IV).

Cercetări folosind morfina şi analogii acesteia au făcut posibilă evidenţierea efectelor consecutive acţionării diferitelor tipuri de receptori opioizi. Astfel, acţionarea receptorilor μ provoacă analgezie supraspinală, deprimare respiratorie, euforie şi este responsabilă de dependenţa fizică. Acţionarea receptorilor k provoacă analgezie spinală, deprimare respiratorie (slabă), sedare şi miază, iar cea a receptorilor σ, disforie, efecte psihotomimetice, stimulare respiratorie şi vasomotorie. Consecinţele acţionării receptorilor δ sînt puţin cunoscute.

Opioidele exercită mai ales influenţe inhibitoare asupra celulelor neuronale, corespunzătoare creşterii efluxului ionilor de potasiu şi reducerii fluxului ionilor de calciu, cu hiperpolarizare consecutivă. A fost descrisă şi inhibarea adenilatciclazei, cu micşorarea cantităţii de AMPc în neuroni. Este posibil ca mecanismul de acţiune la nivel molecular să difere în funcţie de afectarea diferitelor tipuri de receptori opioizi.

Prezenţa unor receptori opioizi a fost dovedită şi în afara sistemului nervos. Cercetări efectuate pe organe izolate au evidenţiat efecte inhibitoare asupra ileonului de cobai, care conţine predominant receptori de tip μ, şi asupra canalului deferent, care conţine predominant receptori δ.

Studiul substanţelor care influenţează receptorii opioizi este în continuu progres, scontîndu-se rezultate importante atît privitor la cunoştinţele biomedicale fundamentale în acest domeniu, cît şi relativ la descoperirea unor medicamente noi şi a unor efecte noi. Este posibil, de exemplu, ca în următorii ani să fie realizate medicamente cu acţiune analgezică intensă, lipsite de orice efecte, superioare metodelor actuale de anestezie şi analgezie. Un interes po-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV

Clasificarea opioidelor analgezice şi a analogilor folosiţi ca antidot, în funcţie de influenţarea diferitelor tipuri de receptori endorfinici (după *Stroescu V.*, 1989)

Compusul	Grupa farmacodinamică	Receptori specifici influenţaţi		
		receptori μ (analgezie supraspinală, deprimare respiratorie, euforie, dependenţă fizică)	receptori k (analgezie spinală, deprimare respiratorie slabă, sedare, mioză)	receptori σ (disforie, efecte psihotomimetice, stimulare respiratorie şi vasomotorie)
Opioide cu efect analgezic				
Morfină, Petidină, Metadonă	agonist (μ, k)	ag	ag	0
Butorfanol	agonist (k, σ)	—	ag	ag_p
Buprenorfină	agonist parţial (μ)	ag_p (afinitate puternică)	ag?	0
Pentazocină	agonist (k, σ) antagonist (μ)	antag	ag_p	ag_p
Nalbufină	agonist (k, σ_p)	antag(ag_p)	ag_p	ag_p
Analogi ai opioidelor folosiţi ca antidot în intoxicaţia acută cu morfină				
Nalorfină	agonist (k_p, σ) antagonist (μ)	antag	ag_p	ag
Naloxonă	antagonist (μ, k, σ)	antag	antag	antag

ag = antagonist; ag_p = agonist parţial; *antag* = antagonist; *p* = parţial.

ţial îl prezintă şi acţiunile psihotrope pe care le pot avea substanţele care interesează receptorii opioizi.

Receptorii pentru neuropeptide diverse

Substanţa P este o peptidă care funcţionează ca neurotransmiţător sau modulator al stimulării senzoriale, dureroase şi termice. Ea acţionează asupra unor receptori specifici, provocînd depolarizare şi excitaţie. Antagoniştii la nivelul acestor receptori ar putea fi utili ca medicamente analgezice.

Scanned with OKEN Scanner

Neuropeptida Y este un cotransmiţător prezent în terminaţiile adrenergice perivasculare şi cardiace şi în sistemul nervos central; favorizează efectele noradrenalinei în periferie; funcţiile sale centrale nu sînt cunoscute.

Peptida intestinală vasoactivă funcţionează ca un cotransmiţător la sinapsele colinergice, avînd acţiune vasodilatatoare şi modificînd funcţia unor neuroni centrali (mai ales corticali).

CGRP *(„calcitonin gene-related peptide")* este o altă neuropeptidă cu acţiune vasodilatatoare. Studiul acestor peptide, identificarea receptorilor lor specifici, precizarea funcţiilor lor fiziologice pot constitui o altă sursă de medicamente şi acţiuni farmacologice inedite.

Acestea sînt cîteva fapte şi interpretări menite să arate importanţa studierii şi folosirii farmacoreceptorilor pentru explicarea acţiunii unor medicamente, pentru *design*-ul de medicamente noi cu acţiuni încă necunoscute, superioare terapeutic, pentru progresul farmacologiei şi farmacoterapiei.

Bibliografie

ALBERTS B., BRAY D., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K., WATSON J.D. — Molecular biology of the cell, Garland, New York, 1988.
ARIENS E.J., SIMONIS A.M. — Biochem. Pharmacol., 1983, 32, 1, 539.
ARMINIO M., BOSSIO A. — Essentialia, 1986, 25, 2, 1.
BELL C. — Neuroscience, 1982, 7, 1.
BERRIDGE M.J., IRVINE R.F. — Nature, 1984, 312, 315.
BLOOM F.E. — Am. J. Physiol., 1984, 246, C 184.
BLOOM F.E. — Neurohormonal transmission and the central nervous system, în Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, ed. VII-a, p. 236—259, Macmillan, New York, 1985.
BLUSZTAJN J.K., WURTMAN R.J. — Science, 1983, 221, 614.
BURNSTOCK G. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987, 10, (supl. 12), S 74.
BYLUND D.P., U'PRICHARD D.C. — Int. Rev. Neurobiol., 1983, 24, 343.
CHAP H., EL TAMER A. şi colab. — Essentialia, 1989, 28, 1, 13.
COOPER J.R., BLOOM F.E. — The biochemical basis of neuropharmacology, ed. IV-a, Oxford University Press, New York, 1982.
CREESE I., HAMBLIN M.E., LEFF S.E., SIBLEY D.R. — CNS dopamine receptors, Handbook of Psychcpharmacology, 1983, 17, 81.
DELEERS M., EL TAMER A. — Essentialia, 1988, 27, 2, 11.
FINK G., WHALLEY J.J. (sub red.) — Neuropeptides: basic and clinical aspects, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982.
HIRSCHOWITZ B.I., HAMMER R., GIACHETTI A., KIERNS J.J., LEVINE J.J. (sub red.) — Subtypes of muscarinic receptors, Trends Pharmacol. Sci. (supl.), 1984.
HÖKFELT T., FUXE K., PERNW B. (sub red.) — Coexistence of neuronal messengers, Progress in Brain Research, vol. 68, Elsevier, Amsterdam, 1986.
HUCHO F. — Neurochemistry (Berlin), 1986.
IVERSEN L.L., IVERSEN S.D., SNYDER S.H. (sub red.) — Neuropeptides, Handbook of Psychopharmacology, vol. 16, Plenum Press, New York, 1983.
KROGSGAARD-LARSEN P., HONORÉ T. — Glutamate receptors and new glutamate agonists, Trends Pharmacol. Sci., 1983, 4, 286.
KUFFLER S.V., NICHOLLS J.G., MARTIN A.R. — From neuron to brain, ed. II-a, Sinauer, Sunderland Mass., 1989.
LAMBLE J.W., ABBOT A.C. (sub red.) — Receptors again, Elsevier, Amsterdam, 1984.
LEFKOWITZ R.J., CARON M.G., STILES G.I. — New Engl. J. Med., 1984, 310, 1 570.
MAGISTRETTI P.J. — Med. Hyg. (Genéve), 1987, 45, 1 250.
MOLINOFF P.B. — Alfa- and beta-adrenergic receptor subtypes drugs, 1984, 28, (supl. 2), 1.

Scanned with OKEN Scanner

PERNON B. — Pharmacol. Rev., 1983, 35, 85.
RAND M.J., MAJEWSKI H., WONG-DUSTIN H., STORY D.F., LOIACONO R.E., ZIOGAS J. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987, 10, (supl. 12), S 33.
RANG H.P., DALE M.M. — Pharmacology, cap. 5, 6 și 7, p. 101—176, și cap. 19, p. 447—470. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987.
SIMMONDS M.A. — Trends Neurosci., 1983, 6, 279.
STODEL J.M., CARON M.G. — Annu. Rev. Biochem, 1983, 52, 159.
STROESCU V. — Bazele farmacologice ale practicii medicale, vol. I, cap. 2, p. 51—88, Edit. Medicală, București, 1989.
SVENSSON T.H. — Psychopharmacology, 1987, 92, 1.
VANHOUTTE P.M., PAOLETTI R., GOVONI S. (sub red.) — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1988, 522.
VENTER J.C. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987, 10, (supl. 12), S 82.
WATKINS J.F. — Trends Pharmacol. Sci., 1984, 5, 373.
WEINER N., TAYLOR P. — Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic nervous system, in Goodman and Gilman's: The Pharmacological basis of therapeutics, ed. a VII-a, p. 66—109, Macmillan, New York, 1985.
YAMAMURA H.I., ENNA S.J., KUHAR M.J. (sub red.) — Neurotransmitter receptor binding, ed. a II-a, Raven Press, New York, 1985.

Scanned with OKEN Scanner

TERAPIA CU ANTIBIOTICE ÎN BOLILE INTERNE. ACHIZIȚII RECENTE ȘI PROBLEMATICĂ ACTUALĂ

M. ANGELESCU, ELISABETA BENEA

Pentru clinicienii de astăzi, antibioticul reprezintă încă *„monstrul sacru"* al terapeuticii. „Era antibioticelor", începută cu 5 decenii în urmă, a schimbat esențial viziunea pacienților și a medicilor asupra relațiilor cu mediul, punîndu-i la adăpost de una din angoasele lor seculare, aceea a morții prin infecție (20).

Într-adevăr, începînd din anul 1940, antibioticele au adus cele mai mari beneficii terapeutice, reprezentînd *medicația cu cea mai frecventă prescriere* (prescriere, nu rareori, irațională sau abuzivă). Rezultatele benefice inițiale sînt astăzi întunecate de numeroase *reacții adverse*, dar, mai ales, de *schimbarea ecologiei microbiene* prin apariția germenilor „de spital", rezistenți—parțial sau total —la antibioticele „clasice" și de „rezervă". „Devalorizarea" unor antibiotice a generat afirmația: *„Trăim sub amenințarea unei lovituri de stat a bacteriilor, individul fiind ca o cetate asediată, în condițiile unor muniții numărate"*.

Patologia iatrogenă postantibiotice și apariția infecțiilor cu germeni rezistenți sau agresivi au determinat, în ultimele 2 decenii, „căutarea febrilă" pentru *descoperirea și producerea de noi antibiotice și chimioterapice antibacteriene*. Asistăm, în prezent, la o „proliferare" neobișnuită a acestor medicamente. Unele au fost repede abandonate, dar, multe altele, dovedindu-și virtuțile terapeutice, au fost — după cum vom vedea — larg introduse în practică. Antibioticele recent descoperite, *din ce în ce mai eficace*, dar și *din ce în ce mai scumpe*, pun practicianului, oarecum dezorientat de această *„junglă terapeutică"*, probleme dificil de rezolvat. Dar, pentru clinician, *aflat undeva la mijloc* între eficacitatea completă atît de dorită și grija pentru reacțiile adverse și problemele economice ale tratamentului, în stabilirea schemei terapeutice trebuie să primeze securitatea bolnavului (4, 8, 20).

*

* *

Din uriașa cantitate de informație existentă în literatura mondială vor fi selectate, în mod critic și sintetic, achizițiile recente și problematica actuală, cu care se confruntă internistul și medicul de medicină generală în practica terapeuticii antiinfecțioase.

Scanned with OKEN Scanner

În instituirea și conducerea antibioticoterapiei, clinicianul trebuie să cunoască care sînt agenții patogeni ce pot fi eventual implicați în determinarea unei anumite infecții (inițial pe criterii de probabilitate statistică și, ulterior, pe cît posibil, prin cercetări bacteriologice). În acest scop, sînt utile date despre: clasificarea microorganismelor; germenii „de spital", care în prezent și-au selectat mutante rezistente față de antibiotice; noțiunea de bacterie patogenă, condiționat patogenă (potențial „oportunistă") și nepatogenă; bacterii aerobe și bacterii anaerobe.

Clasificarea microorganismelor. În tabelul V este înfățișată o clasificare simplă, orientativă, dar de mare utilitate în practica terapiei antiinfecțioase (4). Din tabel rezultă că domeniul de acțiune al antibioticelor cuprinde, în principal, grupa *bacteriilor*: antibioticele acționează selectiv în funcție de două criterii: *caractere morfologice* (coci, bacili, spirochete) și *afinitate tinctorială* (grampozitiv sau gramnegativ). Aceste criterii stabilesc „spectrul de acțiune" al unui antibiotic, în practică orientînd terapia bazată pe date de probabilitate sau empirice.

Germenii „de spital". În tabelul V, germenii „de spital", cu rezistență dobîndită față de unul sau mai multe antibiotice, sînt indicați aparte, existența lor avînd o importanță covîrșitoare în practica tratamentelor. Germenii care și-au selectat mutante rezistente la penicilina G, aminoglicozide și la alte antibiotice uzuale sînt: stafilococul auriu și alb secretori de penicilinază, enterococul și majoritatea bacililor gramnegativi (piocianic, colibacil, proteus, grupul klebsiela-enterobacter-seratia, bacteroizii anaerobi, H. influenzae). În ultimul timp se semnalează tulpini rezistente de gonococ, pneumococ, bacili tifici, shigele și altele. Germenii rezistenți (implicați mai ales — dar nu exclusiv — în infecții iatrogene, intraspitalicești) necesită antibiotice „de rezervă" sau „de excepție" (oxaciline, ureidopeniciline, cefalosporine, fluorochinolone etc.) (2, 4, 6, 9, 17, 36, 37).

Infecțiile cu anaerobi. Perfecționarea metodelor de diagnostic bacteriologic a stabilit o mare incidență etiologică a bacteriilor anaerobe în variate infecții medicale și chirurgicale (infecții ale extremității cefalice, infecții bucodentare, bronhopneumonii și supurații pulmonare, angiocolecistite, pancreatite, peritonite, infecții genitourinare, infecții cutanate și musculoscheletice etc.). Clasificarea anaerobilor respectă criteriile morfotinctoriale: bacili grampozitivi (genul Clostridium); bacili gramnegativi (genul Fusobacterium și Bacteroides); coci grampozitivi (streptococi anaerobi — Peptostreptococcus spp., stafilococi anaerobi — Peptococcus spp.) etc. Credem că de o mare utilitate practică este clasificarea (personală) care împarte anaerobii în două grupe: penicilino G-rezistenți (genul Bacteroides fragilis) și penicilino

Scanned with OKEN Scanner

Principalele grupe de microorganisme patogene

Clasificarea utilă în orientarea terapiei cu antibiotice (*M. Angelescu*, 1988) (4)

Grupa de microorganisme	Comportarea faţă de antibioticele antibacteriene
Virusuri	Rezistente la antibioticele şi chimioterapicele antibacteriene Citeva virusuri influenţate de chimioterapice antivirale: amantadină, metisazonă, idoxuridină, vidarabină, ribavirină, acyclovir, interferon etc.
Chlamidii Rickettsii Micoplasme	Rezistente la antibioticele bactericide (betalactamine, aminoglicozide) Sensibile la antibioticele bacteriostatice cu spectru larg (tetraciclină, cloramfenicol)
Bacterii *a) Bacili grampozitivi* (corinebacterii, antrax, listerii, clostridii anaerobe şi alţii) *b) Bacili gramnegativi* (colibacili, proteus, hemofili, klebsiele, enterobacter, piocianic, salmonele, shigele, pasteurele şi alţii) *c) Coci grampozitivi* (stafilococi, streptococi, pneumococi şi alţii) şi *Coci gramnegativi* (meningococ, gonococ şi alţii) *d) Spirochete, leptospire, vibrioni* *e) Micobacterii* *f) Germeni de „spital"* cu mutante rezistente (stafilococ, enterococ, piocianic, coliformi, bacteroizi, anaerobi şi alţii)	*a)* Sensibili la penicilina G şi la alte antibiotice de „tip penicilinic" *b)* Sensibili la aminoglicozide şi la alte antibiotice cu spectru de tip „aminoglicozidic" (streptomicinic) *c)* Sensibili la peniciline, la aminoglicozide şi la antibiotice cu spectru larg (tetracicline, cloramfenicol) *d)* Sensibile la peniciline şi tetracicline *e)* Sensibile la tuberculostatice *f)* Rezistenţi selectiv la penicilina G, aminoglicozide şi la alte antibiotice uzuale Sensibili la antibiotice de „excepţie" şi de „rezervă", indicate prin antibiogramă (de exemplu: oxaciline, ureidopeniciline, cefalosporine, fluorochinolone şi altele)
Fungi patogeni (candidoze, dermatomicoze, micoze sistemice etc.)	Rezistenţi la antibiotice antibacteriene (Sensibili la antifungice: nistatină, griseofulvină, ketokonazol, fluconazol, amfotericină B etc.)
Protozoare (malaria, amibiaza, toxoplasmoza etc.)	Rezistente la antibiotice antibacteriene (Sensibile la chimioterapice antiprotozoare)
Metazoare (viermi)	Rezistente la antibiotice antibacteriene (Sensibile la chimioterapice antihelmintice: vermifuge)

Scanned with OKEN Scanner

G-sensibili (toate celelalte genuri) (4). În tabelul VI sînt indicate principalele grupe de anaerobi și sensibilitatea lor la diferite antibiotice. Se remarcă din tabel că în infecțiile cu Bacteroides (rezistent la penicilina G și la aminoglicozide) sînt folosite alternative „de rezervă" sau „de excepție": cloramfenicol, metronidazol, clindamicină, lincomicină, eritromicină sau cefalosporine din generația a II-a (4, 6, 10, 13, 14, 26, 35, 36).

TABELUL VI

Sensibilitatea bacteriilor anaerobe la antibiotice

Antibiotic	Clostridium (bacili grampozitivi sporulați)	Peptostreptococcus (streptococe anaerob)	Peptococcus (stafilococe anaerob)	Fusobacterium (fusobacili gramnegativi)	Bacteroides fragilis (bacteroizi gramnegativi)
Penicilină G	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	R
Oxacilină	+ +	+ +	+ +	+ +	R
Ampicilină	+ +	+	+ +	+ +	R
Carbenicilină	+	+	+	+ +	R
Azlocilină	+ +	+	+	+ +	+ +
Cefamandolă	+	+ +	+ +	+ +	+ +
Cefoxitină	+	+ +	+ +	+ +	+ +
Cefotaximă	+	+	+	+ + +	+ +
Moxalactam	+	+ +	+ +	+ +	+ + +
Eritromicină	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
Lincomicină	+ +	+ + +	+ + +	+ +	+ +
Clindamicină	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Cloramfenicol	+ +	+ +	+ +	+ + +	+ + +
Tetraciclină	+	+	+	+ +	+
Metronidazol	+	+	+	+ +	+ + +
Aminoglicozide	R	R	R	R	R
Cotrimoxazol	R	+	+	+	R
Fluorochinolone	+	+	+	R	R

+ + + = foarte activ; + + = moderat activ; + = inconstant (slab) activ; R = rezistent

Achiziții recente în antibioticoterapie. Privire critică asupra antibioticelor, în prezent și în perspectivă

Prezentarea achizițiilor survenite în antibioticoterapie va fi făcută concomitent cu o privire critică asupra indicațiilor, limitelor și contraindicațiilor actuale ale principalelor antibiotice aflate în uz, în prezent, în țara noastră.

Scanned with OKEN Scanner

Ordinea prezentării va fi cea din *clasificarea orientativă* înfățișată în tabelul VII, în care substanțele antibacteriene sînt împărțite în șase mari categorii (M. Angelescu, 1988); *betalactamine; înlocuitori ai betalactaminelor* (în sensibilizare și rezistență); *aminoglicozide și polipeptide; antibiotice „clasice" cu spectru larg; chimioterapice sistemice și urinare; tuberculostatice* (4).

TABELUL VII

Antibiotice și chimioterapice antibacteriene
Clasificare orientativă (*M. Angelescu*, 1988) (4)

I. *Betalactamine*
- A. *Penicilinele*
  1. *Penicilinele G* (Na, K) procain, dibenzatin — *parenterale; penicilina V* și alte peniciline antiacide — *orale*
  2. *Meticilina* și *izoxazolilpenicilinele* (oxacilina, cloxacilina, flucloxacilina, nafcilina și altele): peniciline semisintetice antistafilococice
  3. *Aminopenicilinele* (ampicilinele și amoxicilina)
  4. *Amidinopenicilinele* (mecilinamul și pivmecilinamul)
  5. *Carboxipenicilinele* (carbenicilinele, ticarcilina, temocilina)
  6. *Ureidopenicilinele* (mezlocilina, azlocilina, piperacilina, apalcilina)
  7. *Asocieri* ale penicilinelor *cu inhibitori de betalactamaze:* acidul clavulanic, sulbactamul
- B. *Carbapenemele* (tienamicina, imipenem-cilastatina)
- C. *Monobactamii* (aztreonamul)
- D. *Cefalosporinele*
  1. Cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefalexina și altele (generația I)
  2. Cefamandola, cefuroxima, cefoxitina și altele (generația a II-a)
  3. Cefotaxima, ceftriaxona, cefoperazona, moxalactamul, ceftazidima, cefsulodina și altele (generația a III-a, cu spectru „ultralarg")

II. *Înlocuitori ai betalactaminelor în sensibilizare și rezistență* (antistafilococice „de rezervă")
1. *Eritromicina* și alte macrolide
2. *Lincomicina* și *clindamicina* (lincosamidele)
3. *Rifampicinele*
4. *Vancomicina și alte antistafilococice* (pristinamicina, fosfomicina, teichomicina, acidul fusidic etc.).

III. *Aminoglicozide și polipeptide*
1. *Streptomicina, kanamicina, neomicinele* și altele (generația I)
2. *Gentamicina, tobramicina, sisomicina* (generația a II-a)
3. *Amikacina, dibekacina, netilmicina* (generația a III-a)
4. *Colistina* și alte polimixine

IV. *Antibiotice „clasice" cu spectru larg*
1. Tetraciclinele și doxiciclina
2. Cloramfenicolii

V. *Chimioterapice antibacteriene sistemice și urinare*
1. Cotrimoxazolul și sulfamidele
2. Acidul nalidixic și fluorochinolonele
3. Nitrofurantoina și alte chimioterapice urinare
4. Derivații imidazolici (metronidazolul și alții)

VI. *Tuberculostatice*
1. Izoniazida, pirazinamida, etambutolul și altele

Scanned with OKEN Scanner

Betalactamine

Betalactaminele, cu nucleu betalactam (fig. 10), grupul de antibiotice cel mai important și cu membrii cei mai numeroși, reunesc patru familii principale: peniciline naturale și semisintetice (7 generații); carbapeneme; monobactami; cefalosporine (3 generații).

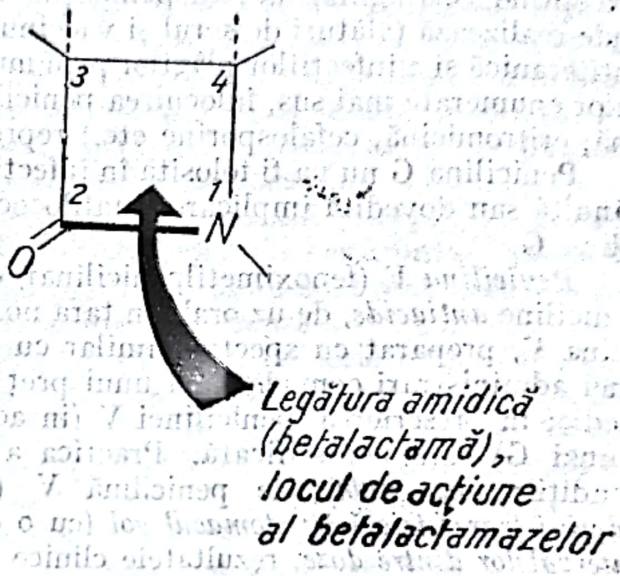


Fig. 10 — Nucleul betalactam. Legătura amidică, betalactamă, între N_1 și C_2 este locul de acțiune al betalactamazelor, enzime bacteriene care inhibă acțiunea antimicrobiană a antibioticelor betalactamice (penicilina, carbapeneme, monobactami, cefalosporine).

Penicilinele

Penicilinele au nucleu betalactamic biciclic (acidul 6-aminopenicilanic) (fig. 11); generația I cuprinde peniciline *biosintetice*, naturale (PG, PV, procain- și dibenzatinpenicilina); următoarele 6 generații sînt *semisintetice* (4, 19, 20, 22, 24, 30, 33, 34, 35).

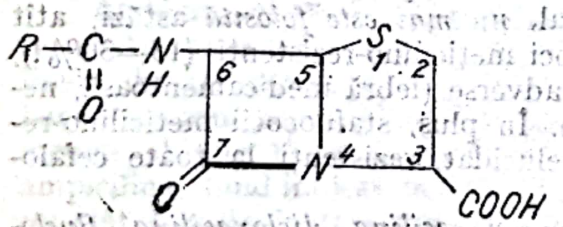


Fig. 11 — Acidul 6-aminopenicilanic.

Penicilina G și alte peniciline biosintetice (generația I). *Penicilina G cristalină* de uz parenteral (cu folosire limitată și local în cavități seroase) își păstrează, după aproape 5 decenii, *indicația majoră*, de *elecție*, asupra bacteriilor *care nu și-au selectat mutante rezistente*: streptococi beta-hemolitici, pneumococi, streptococi viridans, stafilococi albi și aurii nesecretori de penicilinază, coci grampozitivi anaerobi, neiserii, bacil cărbunos, clostridii anaerobe, corinebacterii, listerii, spirochete, leptospire, fusobacterii, actinomicete, unele pasteurele și altele.

Datorită activității bactericide pe germenii sus citați, penicilina G se folosește larg, fie în monoterapie, fie în asociere sinergică cu aminoglicozidele în variate infecții specifice, indiferent de gravitate.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, penicilina G rămîne antibioticul de primă alegere în infecții streptococice, în pneumonia lobară, în otite și sinuzite, în antrax, difterie și gangrenă gazoasă, în sifilis și blenoragie, în listerioză, leptospiroze și actinomicoză. În doze mari, penicilina G în monoterapie are indicație majoră în meningitele purulente cu meningococ și pneumococ, iar — în asociere cu un aminoglicozid — în septicemiile și endocarditele cu streptococi și stafilococi penicilino-sensibili. Activitatea excelentă pe anaerobii sporulați și nesporulați (exceptînd B. fragilis) face ca penicilina G să fie necesară în traumatologie unde realizează (alături de serul și vaccinul specific), de asemenea, profilaxia antitetanică și a infecțiilor plăgilor prin mușcături de animale. În cazul infecțiilor enumerate mai sus, înlocuirea penicilinei G cu alte antibiotice (ampicilină, eritromicină, cefalosporine etc.) reprezintă o eroare terapeutică.

Penicilina G nu va fi folosită în infecțiile stafilococice grave, în care este bănuită sau dovedită implicarea stafilococilor „de spital", rezistenți la penicilina G.

Penicilina V (fenoximetilpenicilina), ca și *feneticilina* și *propicilina* sînt peniciline *antiacide*, de uz oral. În țara noastră este larg comercializată penicilina V, preparat cu spectru similar cu al penicilinei G, avînd avantajul unei administrări comode și al unui preț de cost ieftin. Neîncrederea unor medici în prescrierea penicilinei V (în aceleași indicații ca cele ale penicilinei G) este nejustificată. Practica a arătat că dacă se respectă trei condiții: *doze duble* de penicilină V (față de cele de penicilină G); *administrare strictă pe stomacul gol* (cu o oră înainte de masă) și *respectarea intervalelor dintre doze*, rezultatele clinice obținute cu penicilină V sînt similare celor realizate cu penicilina G (1, 4).

Intercalarea de doze de penicilină V, alternînd cu administrări de penicilină G, are efect „tip probenecid" — de menținere mai îndelungată a nivelurilor serice ridicate ale penicilinemiei, obiectiv de mare importanță în terapia endocarditelor (2).

Penicilinele antistafilococice (generația a II-a). Penicilinele semisintetice antipenicilinazice cuprind meticilina și izoxazolilpenicilinele.

Meticilina, de uz exclusiv parenteral, *nu mai este folosită* astăzi, atît din cauza proporției ridicate de stafilococi meticilino-rezistenți (15—30%!), cît și a frecvenței mai mari a reacțiilor adverse (febră medicamentoasă, nefrotoxicitate), comparativ cu oxacilinele. În plus, stafilococii meticilino-rezistenți devin, prin mecanism rămas neelucidat, rezistenți la toate cefalosporinele.

Grupul izoxazolil cuprinde *oxacilina*, *cloxacilina*, *dicloxacilina*, *flucloxacilina* și *nafcilina* (cele mai active) de uz atît oral, cît și parenteral. În țara noastră cea mai folosită este oxacilina.

Indicația majoră, *aproape exclusivă*, a oxacilinelor este reprezentată de infecțiile severe (sigure sau presupuse) cu stafilococi penicilino-rezistenți, producători de penicilinază.

Pe germenii penicilino-sensibili (inclusiv pe stafilococii dovediți prin antibiogramă penicilino-sensibili!) oxacilina are o activitate bactericidă de șase ori mai slabă ca penicilina G, care, în aceste situații, devine antibiotic de primă alegere (folosirea oxacilinei fiind o eroare).

Aminopenicilinele (generația a III-a). *Ampicilina* este o penicilină cu spectru „lărgit", extins, față de penicilina G, și pe unii dintre bacilii gramne-

Scanned with OKEN Scanner

gativi. Astfel, pe lîngă toţi germenii penicilino-sensibili, ampicilina este activă, în plus, pe enterococul penicilino-rezistent, precum şi pe hemofili şi colibacili; unele tulpini de proteus, klebsiele şi salmonele sînt sensibile. În schimb, ampicilina este *inactivă* pe *piocianic, enterobacter, Bacteroides fragilis* şi pe *stafilococii secretori de penicilinază*. Faţă de germenii penicilino-sensibili, activitatea este prezentă, dar mai slabă.

Ampicilina are concentrare biliară înaltă (antibiotic „biliar"); se concentrează mai bine decît penicilina în lichidul cefalorahidian (LCR) şi în parenchimul renal. Este foarte bine suportată în sarcină şi de către sugar şi copilul mic, avînd reacţii adverse şi contraindicaţii reduse. Ampicilina are indicaţii terapeutice largi în infecţii variate: dizenterie, febră tifoidă, listerioză, leptospiroze, angiocolite, infecţii urinare, meningite, infecţii de căi respiratorii, pneumonii şi bronhopneumonii, endocardite, septicemii.

Contraindicaţia majoră a ampicilinei o reprezintă infecţiile cu germeni „de spital", şi în special cu stafilococul secretor de penicilinază, piocianic, enterobacter şi bacteroizii anaerobi. În ultimul timp s-au semnalat mutante rezistente ale enterococului şi Haemophilus influenzae.

Recent, *grupul aminopenicilinelor* (avînd cap de serie ampicilina) s-a lărgit cu numeroşi esteri şi derivaţi (hetacilina, epicilina, metampicilina, pivampicilina, talampicilina, becampicilina, sarmoxicilina şi multe altele); aceste medicamente noi nu s-au dovedit superioare ampicilinei, cu o singură excepţie: amoxicilina.

Amoxicilina (Amoxyl) (oral şi parenteral) are o biodisponibilitate superioară ampicilinei, absorbţia intestinală fiind aproape completă, neafectată de alimente; are reacţii adverse mai reduse şi eficacitate mai bună în infecţiile pulmonare (concentraţie mare în spută), în boli diareice, în febra tifoidă şi în sterilizarea purtătorilor de bacili tifici, în infecţii urinare şi gonoree. Există tendinţa pe plan mondial ca amoxicilina, în infecţii severe, să înlocuiască ampicilina cu rezultate net superioare (angiocolite, septicemii, endocardite) (4, 7, 15, 18, 30, 34).

Amidinopenicilinele (generaţia a IV-a). *Mecilinamul* (parenteral) şi esterul său, *pivmecilinamul* (oral), sînt amidinopeniciline, înrudite cu ampicilinele, dar cu spectru antibacterian limitat, fiind active *numai* pe unii dintre bacilii gramnegativi aerobi: proteus, colibacil, klebsiele, enterobacter, salmonele, shigele. Pe aceşti germeni, mecilinamul este de 10 ori mai activ decît ampicilina, fiind indicat în infecţii sistemice şi urinare. Amidinopenicilinele nu sînt folosite în ţara noastră (34).

Carboxipenicilinele (generaţia a V-a). *Carbenicilina* sodică (Pyopen), „capul de serie" al acestui grup, are spectrul antibacterian al ampicilinei fiind, în plus, activă pe *piocianic, proteus* şi pe *enterobacter*. În infecţii severe cu piocianic, carbenicilina, în doze mari, pe cale parenterală (la adult 15—30 g/zi) se asociază sinergic cu gentamicina.

Carindacilina (Geocillin) şi *carfencilina* (Uticillin) sînt indanilcarbeniciline orale (se resorb din intestin, apoi, prin hidrolizare, eliberează carbenicilină); sînt utile în infecţiile urinare cu piocianic şi cu alţi bacili gramnegativi.

Ticarcilina (Ticar), de uz parenteral, ca şi *sulbencilina* s-au dovedit de 2—4 ori mai active pe piocianic decît carbenicilina.

Temocilina (1981), derivat al ticarcilinei, este mai puţin activă pe piocianic, dar foarte activă pe alte enterobacteriacee, precum şi pe brucele şi

Scanned with OKEN Scanner

pe H. influenzae ampicilino-rezistent. Are timp de semiviață lung, putînd fi administrat de 1—2 ori pe zi.

Ureidopenicilinele (generația a VI-a). *Azlocilina* (Securopen), *mezlocilina* (Baypen), *piperacilina* (Piperacil) și *apalcilina* sînt antibiotice recente de mare valoare terapeutică, fiind de 10—15 ori (!) mai active pe piocianic, comparativ cu carbenicilina; în plus, sînt active pe enterococ, B. fragilis și enterobacteriacee (18, 20, 22, 26, 33, 34, 36).

Penicilina în asocieri cu inhibitori de betalactamaze (IBL) (generația a VII-a). În ultimele trei decenii, selectarea mutantelor bacteriene rezistente față de betalactamine, în general, și față de familia penicilinelor, în special, a devenit „problema nr. 1" a antibioticoterapiei. Bacteriile rezistente produc enzime capabile să scindeze legătura betalactamică a penicilinelor, anulîndu-le acțiunea antibacteriană. Aceste enzime, denumite *betalactamaze*, pot fi *penicilinaze*, *cefalosporinaze* sau *cu spectru larg* (20).

Betalactamazele produse de *stafilococii aurii* și *epidermidis* sînt *exoenzime*, care inactivează penicilinele, ampicilinele, carbenicilinele și ureidopenicilinele, dar nu și oxacilinele și majoritatea cefalosporinelor.

Betalactamazele produse de *bacteriile gramnegative* sînt *endoenzime*; ele sînt împărțite în șase clase. Cele din clasa I sînt excretate de piocianic și enterobacter-seratia, clasele a II-a, a III-a, a IV-a și a V-a — de majoritatea bacililor gramnegativi aerobi, iar clasa a VI-a — de Bacteroides fragilis (20).

Strategia combaterii bacteriilor rezistente, excretoare de betalactamaze, a avut în vedere două obiective:

— descoperirea de *noi antibiotice, rezistente la betalactamaze* (de exemplu, cefalosporinele din generația a III-a și aztreonamul, care nu sînt inactivate de betalactamaza piocianicului);

— descoperirea unor *substanțe capabile să distrugă betalactamazele*, bacteria rezistentă redevenind sensibilă la antibiotic; acest al doilea obiectiv a fost realizat prin introducerea în terapeutică a asocierilor între peniciline cu inhibitori de betalactamaze (IBL) (4, 7, 20, 22, 37).

Acidul clavulanic, produs de Streptomyces clavuligerus, inhibă *ireversibil* betalactamazele plasmidice și cromozomiale ale stafilococului auriu și gonococului, precum și pe cele ale bacteriilor gramnegative din clasele a II-a, a III-a, a IV-a, a V-a și a VI-a (*nu* și pe cele din clasa I, ale piocianicului și enterobacterului). Acidul clavulanic acționează ca un inhibitor „sinucigaș". Asociat cu un antibiotic cu spectru larg, se comportă ca un „partener de sacrificare", protejînd antibioticul care nu mai este inactivat de betalactamaza înlăturată (fig. 12).

Astfel, de mare valoare în terapeutică este preparatul comercializat *Augmentin* (amoxicilină + clavulanat de potasiu).

Prin potențarea amoxicilinei de către clavulanat, Augmentin este activ pe stafilococii și gonococii penicilino-rezistenți și pe tulpinile amoxicilino-rezistente de H. influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella, Bacteroides fragilis. Nu este activ pe Enterobacter, Serratia, Proteus morgagni și piocianic. Augmentin difuzează foarte bine în LCR. Se elimină prin urină sub formă activă, realizînd niveluri urinare foarte mari; tot sub forma activă se excretă prin bilă, materii fecale și spută. Trece prin placentă, realizînd niveluri eficiente în lichidul amniotic și în sîngele ombilical.

Scanned with OKEN Scanner

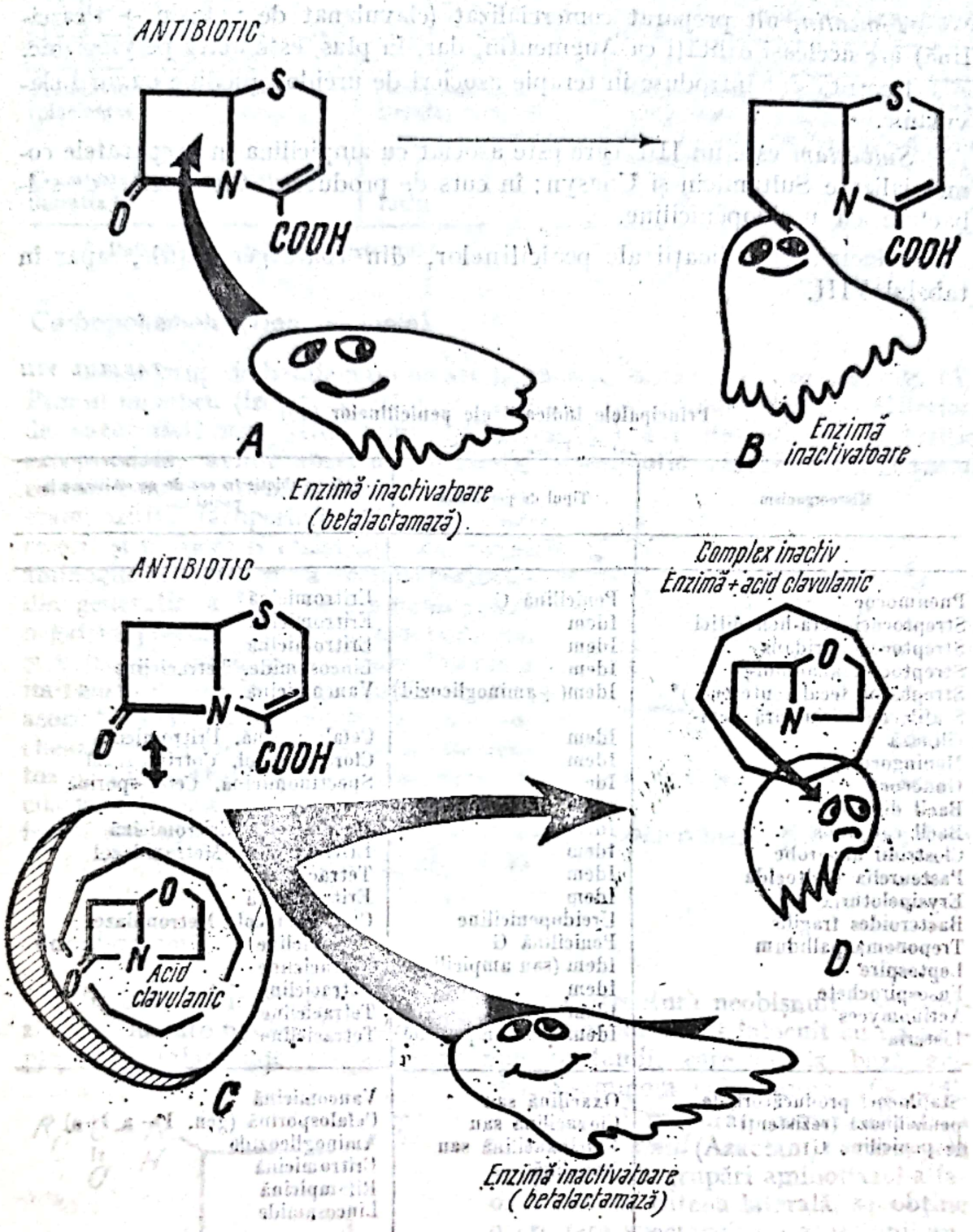


Fig. 12 — Mecanismul de acțiune al inhibitorilor de betalactamaze. *A* — enzima inactivatoare a bacteriilor (betalactamaza) „atacă" legătura amidică (betalactamă) a antibioticului; *B* — betalactamaza desface legătura amidică, inactivînd antibioticul; *C* — antibioticul este asociat cu acidul clavulanic, inhibitor de betalactamază (IBL). Acidul clavulanic „protejează" antibioticul față de enzima inactivatoare, comportîndu-se ca un partener „sinucigaș"; *D* — acidul clavulanic se „combină" cu enzima, formînd un complex inactiv, incapabil să mai desfacă legătura betalactamică, deci să anuleze activitatea antimicrobiană a antibioticului.

Scanned with OKEN Scanner

Timentin, alt preparat comercializat (clavulanat de potasiu + ticarcilină) are aceleași calități ca Augmentin, dar, în plus, este activ pe piocianic.

Recent, sînt introduse în terapie asocieri de ureidopeniciline cu acid clavulanic.

Sulbactam este un IBL care este asociat cu ampicilina în preparatele comercializate Sultamicin și Unasyn; în curs de producere sînt asocieri de sulbactam cu ureidopeniciline.

Principalele indicații ale penicilinelor, din toate generațiile, apar în tabelul VIII.

TABELUL VIII

Principalele indicații ale penicilinelor (36)

Microorganism	Tipul de penicilină	Alt antibiotic în caz de sensibilizare la penicilină
1	2	3
Pneumococ	Penicilină G	Eritromicină
Streptococi beta-hemolitici	Idem	Eritromicină
Streptococi viridans	Idem	Eritromicină
Streptococi anaerobi	Idem	Lincosamide. Tetracicline
Streptococ fecal (enterococ)*	Idem(+aminoglicozid)	Vancomicină
Stafilococ auriu fără penicilinază	Idem	Cefalosporină. Eritromicină
Meningococ	Idem	Cloramfenicol. Cotrimoxazol
Gonococ*	Idem	Spectinomicină. Cefalosporină
Bacil difteric	Idem	Eritromicină
Bacil cărbunos	Idem	Tetraciclină. Eritromicină
Clostridii anaerobe	Idem	Eritromicină. Metronidazol
Pasteurella multocida	Idem	Tetracicline
Erysipelothrix	Idem	Eritromicină
Bacteroides fragilis	Ureidopeniciline	Cloramfenicol. Metronidazol
Treponema pallidum	Penicilină G	Tetracicline
Leptospire	Idem (sau ampicilină)	Tetracicline
Fusospirochete	Idem	Tetracicline
Actinomyces	Idem	Tetracicline
Listeria	Idem (sau ampicilină)	Tetracicline
Stafilococi producători de penicilinază (rezistenți la penicilina G)	Oxacilină sau Cloxacilină sau Flucloxacilină sau Nafcilină	Vancomicină Cefalosporină (gen. I — a II-a) Aminoglicozide Eritromicină Rifampicină Lincosamide
Proteus mirabilis*	Ampicilină sau Amoxicilină	Cefalosporine (gen. a II-a — a III-a)
E. coli*	Idem	Idem
Haemophilus influenzae*	Idem	Cloramfenicol. Rifampicină
Salmonele (inclusiv S. typhi)*	Idem	Cloramfenicol. Cotrimoxazol Ciprofloxacină
Shigele*	Idem	Cotrimoxazol. Tetracicline

continuarea tabelului VIII

1	2	3
Pseudomonas aeruginosa* (piocianic)	Carbeniciline sau Ureidopeniciline	Gentamicină. Tobramicină Amikacină. Netilmicină Cefalosporine din generația a III-a Aztreonam
Enterobacter*, Klebsiella*, Serratia*	Idem	Ciprofloxacină

* Pot să apară tulpini rezistente.

Carbapenemele (Tienamicinele)

Acest grup de betalactamine are la bază un nucleu carbapenem (fig. 13). Primul membru (izolat în 1976), *tienamicina*, s-a dovedit inactivă. Ulterior, derivatul *imipenem* (N-formimidoiltienamicina) a reprezentat o achiziție excepțională, avînd spectru „ultralarg" (antibiotic „total"). Imipenemul combină puterea penicilinelor pe germeni grampozitivi (acoperind 90% din *enterococii* și *stafilococii* rezistenți) cu cea a aminoglicozidelor și a cefalosporinelor din generația a III-a pe germenii gramnegativi, precum și pe cea a clindamicinei și metronidazolului pe anaerobi. Deoarece imipenemul este inactivat renal, a fost asociat cu *cilastatina*, substanță care blochează dehidropeptidaza renală inactivatoare. Preparatul Primaxin (imipenem + cilastatină) este eficient, în monoterapie, în infecții cu germeni plurirezistenți, infecții polimicrobiene și infecții mixte cu aerobi și anaerobi (17, 18, 20, 22, 33, 34).

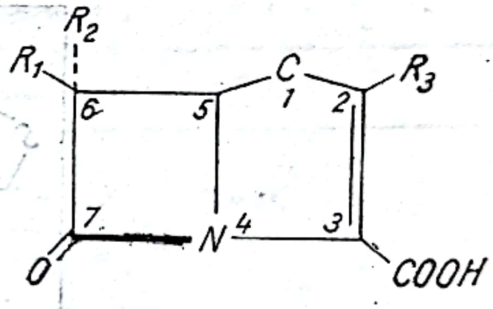


Fig. 13 — Nucleul carbapenem.

Monobactamii

În 1981 s-au descoperit antibiotice cu o structură neobișnuită, surprinzătoare, în care nucleul biciclic al betalactaminelor a fost înlocuit cu un simplu inel betalactamic, realizîndu-se monobactamii, care au la bază acidul 3-aminomonobactamic (fig. 14). Primul preparat comercializat a fost *aztreonamul* (Azactam) la care, prin atașarea unei grupări aminotiazol-alfa-oxiimino în catena laterală, se obține o creștere spectaculoasă a acțiunii antibacteriene, antibioticul devenind refractar la toate betalactamazele bacililor gramnegativi, inclusiv la cele din grupa I secretate de piocianic și enterobacter. Acțiunea excelentă pe piocianic se datorează „catenei miraculoase"

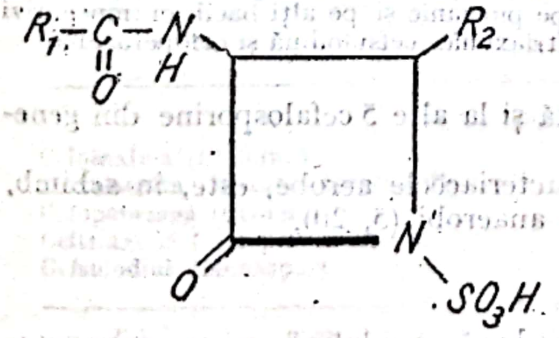


Fig. 14 — Nucleul monobactam (acidul 3-aminomonobactamic).

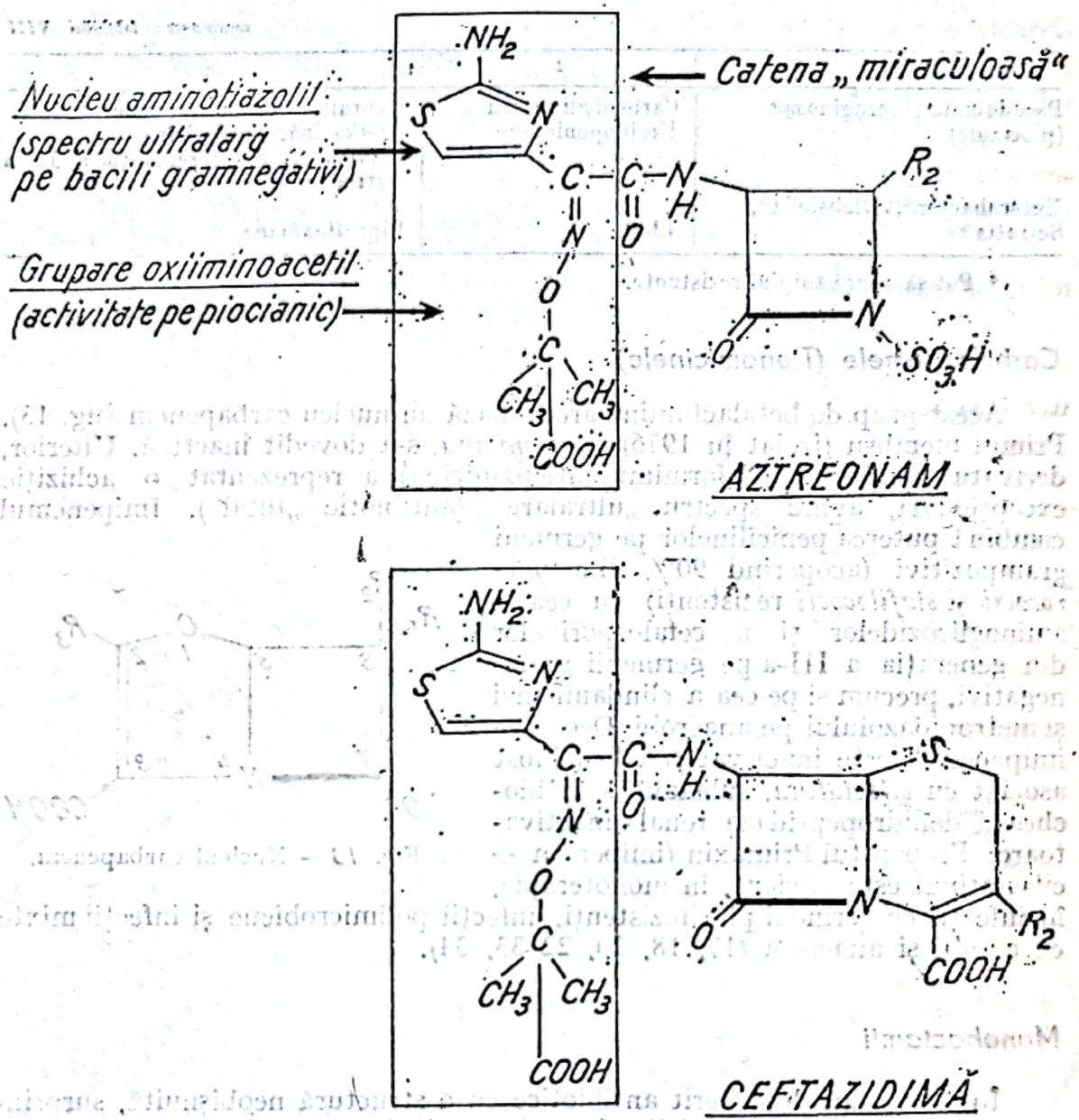


Fig. 15 — „Catena miraculoasă" (catena „minune", catena „magică"). Catena „miraculoasă" apare la *aztreonam* și *ceftazidimă*, precum și la alte 6 cefalosporine din generația a III-a cu spectru „ultralarg", foarte active pe piocianic și pe alți bacili gramnegativi (cefotaximă, ceftizoximă, cefmonoximă, ceftriaxonă, cefsulodină și cefoperazonă).

(„minune", „magică") care va fi întîlnită și la alte 5 cefalosporine din generația a III-a (fig. 15) (17, 20, 34, 35).

Aztreonam, activ pe toate enterobacteriaceele aerobe, este, în schimb, inactiv pe bacteriile grampozitive și pe anaerobi (5, 20).

Cefalosporinele

Familia cefalosporinelor are la bază acidul 7-aminocefalosporanic. Prin modificări aduse la R_1, R_2 și R_3 (fig. 16) s-au produs numeroase preparate, dintre care peste 30 sînt introduse în terapeutică.

Scanned with OKEN Scanner

„Explozia" cefalosporinelor a impus, din raţiuni didactice şi practice, clasificarea lor în trei generaţii, înfăţişate în tabelul IX.

Cefalosporinele sînt bactericide, cu prag toxic redus (excepţie: cefaloridina, scoasă din uz). Prezintă sensibilizarea încrucişată de grup şi rareori (2-5%) cu penicilinele şi cu alte betalactamine.

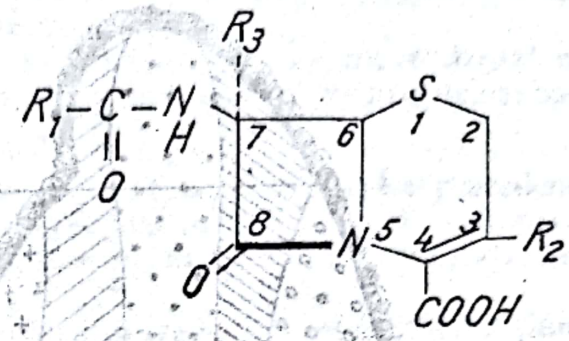


Fig. 16 — Acidul 7-aminocefalosporanic. Consecinţele modificărilor nucleului de bază la R_1, R_2 şi R_3. R_1 — determină spectrul şi intensitatea acţiunii antibacteriene; R_2 — influenţează spectrul şi farmacocinetica; R_3 — influenţează rezistenţa la betalactamaze.

TABELUL IX

Clasificarea cefalosporinelor

Cefalosporine din generaţia I	
Parenteral	*Oral*
Cefalotină (Keflin)	Cefalexină (Kelfex, Ceporex)
Cefaloridină (Ceporan)	Cefadroxil (Duricef)
Cefazolină (Kefzol, Cefamezin)	Cefradină (Velosef)
Cefapirină (Cefatrexyl)	Cefaclor (Ceclor)
Cefazedonă (Refosporin)	Cefroxadină (Oraspor)
Cefradină (Velosef, Sefril)	

Cefalosporine şi cefamicine din generaţia a II-a	
Parenteral	*Oral*
Cefamandolă (Mandol, Kefadol)	—
Cefuroximă (Zinacef)	Cefuroximă (Zinnat)
Ceforanid (Precef)	—
Cefotetan (Cefotan)	—
Cefotiam (Halospor)	—
Cefanoeid (Monocid)	—
Cefoxitină (Mefoxin)	—

Cefalosporine din generaţia a III-a, cu spectru „ultralarg"	
Numai parenteral	
Cefotaximă (Claforan)	Ceftizoximă (Ceftizox)
Moxalactam (Moxam, Latamoxef)	Ceftazidimă (Fortum, Mirocef)
Cefoperazonă (Cefobid)	Cefmonoximă
Ceftriaxonă (Rocéphine, Longacef)	Cefozidimă
Cefsulodină (Monaspor)	

Cefaloridina a fost scoasă din uz din cauza nefrotoxicităţii. Denumirea comercială a fost indicată în paranteze numai la cefalosporinele larg folosite în terapie. Lista nu este completă, multe cefalosporine, din toate generaţiile, fiind încă în studiu sau depăşite.

Au *spectru larg de acțiune*, care crește de la generație la generație (cele din generația a III-a au spectru „ultralarg") (fig. 17).

Germenul cu cele mai numeroase mutante rezistente este enterococul („oaia neagră" a cefalosporinelor) (4, 17, 18, 20, 22, 24, 27, 33, 38).

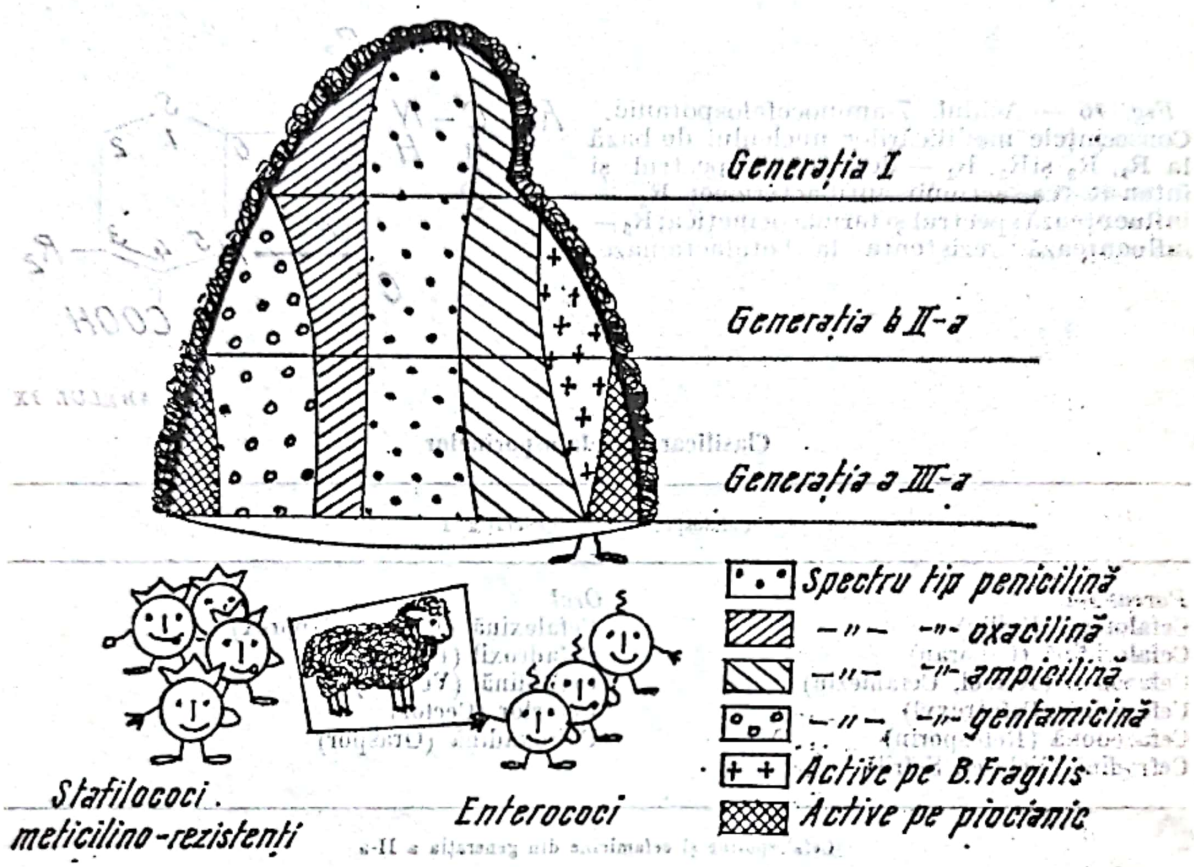


Fig. 17 — Spectrul antibacterian al celor trei generații de cefalosporine. Se observă că cefalosporinele din generația I sînt active pe germenii penicilino-, oxacilino- și ampicilino-sensibili. Spectrul se lărgește la generația a II-a, activă în plus pe bacilii gramnegativi gentamicino-sensibili, precum și pe B. fragilis. Generația a III-a de cefalosporine, cu spectru „ultralarg", include și piocianicul. „Căciula ciobanului" nu include enterococul — „oaia neagră" a cefalosporinelor — și nici stafilococii meticilino-rezistenți (schemă personală, *M. Angelescu* și *Elisabeta Benea*, 1988).

Cefalosporine din generația I. Cele mai folosite în țara noastră, de uz parenteral, sînt: *cefalotina* (Keflin), *cefapirina* (Cefatrexyl) și *cefazolina* (Kefzol, Cefamezin) toate însumînd spectrul: penicilină G + oxacilină + ampicilină, fiind foarte active pe germenii penicilino-, oxacilino- și ampicilino-sensibili. Sînt inactive pe enterococ, pe stafilococii meticilino-rezistenți, pe piocianic, pe enterobacter-seratia și pe Bacterioides fragilis.

Cefalosporinele orale sînt foarte utile în infecții respiratorii și urinare de gravitate medie.

Cefalosporine din generația a II-a. Sînt de administrare parenterală, cu excepția cefuroximei orale (Zinnat). Cele mai folosite sînt *cefamandola* (Kefadol, Mandol) și *cefuroxima* (Zinacef), cu activitate superioară cefalosporinelor din generația I, cuprinzînd și bacilii gramnegativi aerobi gentamicino-

sensibili (klebsiele, enterobacter, proteus, Providencia, citobacter), H. influnzae ampicilino-rezistent, Bacteroides fragilis și bacilul tific. Nu sînt active pe piocianic. Cefamandola preia titlul de cefalosporină „biliară" deținut anterior de cefazolină.

Cefoxitina (Mefoxin) este o cefamicină (7-alfa-metoxicefalosporină) cu spectru similar cu cefamandola, dar mai activă pe B. fragilis, fiind avantajoasă în terapia infecțiilor mixte aerobe + anaerobe.

Menționăm că cefalosporinele din generațiile I și a II-a nu realizează niveluri eficiente în LCR, fiind inutilizabile în tratamentul meningitelor bacteriene.

Cefalosporine din generația a III-a. Sînt net superioare celor precedente prin spectrul „ultralarg", printr-o activitate mai mare pe bacilii gramnegativi (mai puțin pe cocii grampozitivi) și printr-o mai bună difuzibilitate, mai ales în LCR (17, 20, 34, 38).

Generația a III-a reprezintă, din punct de vedere al intensității acțiunii asupra principalilor agenți patogeni, un grup heterogen, fapt care reiese clar din tabelul X (21).

TABELUL X

Activitățile comparative ale cefalosporinelor de a III-a generație față de patogenii obișnuiți (*Koren*, 1988)

Germene	*Cefalosporine de a III-a generație*
	Foarte active ← → Puțin active
Stafilococ	CTX = CTZ > CTR > CPZ > CAZ > MOX
Streptococ	CTX = CTZ = CTR > CPZ > CAZ > MOX
Pneumococ	CTX = CTZ > CTR > CAZ = CPZ > MOX
Enterococ	CTX = CTZ = CTR = CAZ = CPZ = MOX
H. influenzae	CTR > CTX = CTZ > MOX > CAZ = CPZ
Meningococ	CTX = CTZ = CTR = CAZ > CPZ = MOX
Colibacil	CTX = CTZ = CTR = MOX > CAZ > CPZ
Klebsiella	CTX = CTZ = CTR = MOX = CAZ > CPZ
Enterobacter	MOX > CTX = CTZ = CTR = CAZ > CPZ
Serratia	CAZ = CTZ > CTX = CTR = MOX > CPZ
Pr. Mirabilis	CTR > CTX = CTZ > CAZ = MOX > CPZ
Salmonella spp.	CTX = CTZ = CTR = MOX = CAZ > CPZ
Piocianic	CAZ > CPZ = MOX > CTX = CTZ = CTR
Acinetobacter	CAZ > CTX = CTZ = CTR = CPZ = MOX
B. fragilis	MOX = CTZ > CTX = CTR = CPZ > CAZ

CTX = cefotaxima; *CTZ* = ceftizoxima; *CTR* = ceftriaxona; *CAZ* = ceftazidima; *CPZ* = cefoperazona; *MOX* = moxalactam.

Cefotaxima (Claforan) este activă pe cocii și bacilii grampozitivi și gramnegativi, dar este puțin activă pe piocianic și B. fragilis.

Ceftazidima (Fortum, Microcef), *cefsulodina* (Monaspor), *cefoperazona* (Cefobid), *cefmenoxima* și *ceftizoxima* sînt foarte active pe piocianic și enterobacter (posedă în structură „catena miraculoasă"), dar mai puțin pe cocii grampozitivi și B. fragilis.

Moxalactamul (Moxam, Latamoxef) este o l-oxi-beta-cefalosporină cu spectrul cel mai larg, dar mai puțin activă pe piocianic.

Scanned with OKEN Scanner

Ceftriaxona (Rocéphine, Longacef) este cefalosporina *de elecție* (deși mai puțin activă pe piocianic), fiind de preferat pentru timpul de înjumătățire lung (8 ore), care permite administrarea la 12 sau 24 de ore și pentru buna difuzabilitate în LCR (25%), fapt pentru care, alături de moxalactam și ceftazidimă, reprezintă antibiotice de primă alegere în meningitele cu bacterii gramnegative ale sugarului și copilului mic.

În prezent, se experimentează acțiunea cefalosporinelor din generația a III-a pe alte microorganisme: rickettsii, treponeme, listerii, bacil tific și alte salmonele rezistente etc.

Prețul de cost extrem de ridicat face ca utilizarea cefalosporinelor să fie prohibitivă, „de excepție". S-a afirmat: „noile cefalosporine vindecă, probabil, mai mulți bolnavi, dar, cu certitudine, costă mult prea scump" (27).

Înlocuitori ai betalactaminelor în sensibilizare și rezistență (antistafilococice „de rezervă")

Eritromicina și alte macrolide (4, 6, 8, 14, 19, 23, 25, 30). *Eritromicina propionil* (orală) este cea mai folosită în prezent. Eritromicina *lactobionat* este rău tolerată i.v. (flebite chimice) iar celelalte macrolide — spiramicina, oleandomicina, TAO etc. — nu s-au dovedit superioare. Pe lîngă indicațiile generale, *similare cu ale penicilinei G*, eritromicina estre extrem de utilă în *infecțiile de gravitate medie cu stafilococ secretor de penicilinază*. Reprezintă antibiotic *de elecție* în infecțiile cu micoplasme și Legionella și *alternativă de primă linie* în toate indicațiile penicilinei G, la bolnavii sensibilizați. Este antibioticul de preferat în infecțiile de căi respiratorii superioare și mijlocii (foarte bună penetrație otică, sinusală și în secrețiile bronșice). Concentrația în bilă este modestă, iar în LCR practic nulă. Este moderat activă pe B. fragilis, H. influenzae și neisserii rezistente.

Lincomicina și clindamicina (4, 7, 14, 19, 25, 35). Lincomicina și clindamicina (lincosamide) (oral și parenteral) sînt superioare eritromicinei, fiin *mai active asupra stafilococului penicilino-rezistent* și *B. fragilis* (asupra căruia clindamicina este *de elecție*). Lincomicinei i se atribuie o bună pătrundere osoasă (otomastoidite, artrite septice). Enterocolita mucomembranoasă este o reacție adversă redutabilă, cu mecanism neelucidat, care apare după clindamicină (rar după lincomicină), determinată de *Clostridium difficile*.

Rifampicinele (4, 6, 12, 14, 19, 24, 35, 36). Pe lîngă rolul de tuberculostatic major, rifampicina s-a impus recent ca un antistafilococic „de rezervă" foarte bun (mai ales la copil), și cu acțiune în infecțiile cu *B. fragilis* (mai activ ca eritromicina). În monoterapie scurtă este utilă, în scop *profilactic*, în infecțiile cu meningococ și H. influenzae, precum și sterilizarea purtătorilor nazali de stafilococ patogen. Este indicată în legioneloză, trahom și bruceloză. Are acțiune foarte bună pe H. influenzae ampicilino- cloro-rezistent, în schimb este inactivă pe enterococ. Marele dezavantaj al monoterapiei cu rifampicină în infecțiile bacteriene acute (netuberculoase) este instalarea rezistenței într-o „unică treaptă", în cîteva zile. Din acest motiv sînt preferate asocierile, iar indicațiile vor fi bine cîntărite, rifampicina reprezentînd numai o „alternativă" (35).

Scanned with OKEN Scanner

Vancomicina și alte antistafilococice (4, 25, 30, 36). *Vancomicina* (oral și parenteral) a fost reconsiderată (în prezent obținîndu-se preparate slab nefrotoxice), redevenind *antibiotic* antistafilococic „de excepție", de *primă alegere* în cazul stafilococilor meticilino-, oxacilino- și cefalosporino-rezistenți. Are indicații în profilaxia și tratamentul endocarditei enterococice, în grefele septice valvulare în chirurgia cardiacă, precum și în tratamentul enterocolitei mucomembranoase cu C. difficile post-clindamicină.

În privința altor antistafilococice menționăm că *novobiocina* a fost scoasă din uz (toxică, depășită), iar *pristinamicina*, *fosfomicina*, *teichomicina* și *acidul fusidic* nu sînt folosite în țara noastră.

Aminoglicozide și polipeptide

Aminoglicozidele pot fi împărțite în trei generații: primele două sînt *biosintetice*, iar a treia cuprinde aminoglicozidele noi, *semisintetice* (tabelul XI) (4).

TABELUL XI

Aminoglicozidele

Clasificare recentă, proveniență, anul apariției (după *M. Angelescu*, 1988) (4)

Generația I Biosintetice, naturale	Generația a III-a Semisintetice, prin acilare
1. *Streptomicina sulfat* (parenteral) *Streptomicina pantotenat* (parenteral) *Dihidrostreptomicina* (parenteral) (1942—1946; *Streptomyces griseus*)	
2. *Neamicinele* (oral, local) (1949—1956; *Str. fradiae*) *a)* Neomicina A + C (Negamicin) *b)* Neomicina B (Framicetin) *c)* Monomicina *d)* Micerina (Micerin)	
3. *Paromomicina* (Aminosidina) (oral) (1956; *Str. rimosus*)	
4. *Kanamicina* (oral, parenteral)	→ Amikacina (parenteral) (1977) ↓ (Amikin)
(1957; *Str. Kanamyceticus*)	Dibekacina (parenteral) (1979) ↓
5. *Spectinomicina* (parenteral) (1959; *Str. spectabilis*)	Habekacina (parenteral) (1982)
Generația a II-a **Biosintetice, naturale**	
1. *Gentamicina* (parenteral, local) (1963; *Micromonospora purpurea*)	
2. *Tobramicina* (parenteral) (1975; *Str. Tonebrarius*)	
3. *Sisomicina* (parenteral)	→ Netilmicina (parenteral) (1979; ↓ Netromycin)
(1977; *Micromonospora inyoensis*)	Episisomicina ↓ Sagamicina

Scanned with OKEN Scanner

Aminoglicozidele „clasice", de primă generație, ca streptomicina și kanamicina, sînt folosite, în asociere cu penicilina G, în endocardita subacută cu streptococ viridans. Pentru endocarditele cu enterococ, stafilococ și bacili gramnegativi aerobi precum și în alte infecții cu enterobacteriacee rezistente sînt folosite astăzi aminoglicozidele din generațiile a II-a și a III-a.

În prezent, aminoglicozidul de cea mai largă utilizare este *gentamicina* (din generația a II-a), care, folosită cu prudență, precum și în asocieri bactericide sinergice cu betalactaminele vechi sau noi, s-a impus ca antibiotic de bază în terapia septicemiilor, endocarditelor și a altor infecții severe cu bacili gramnegativi (BGN) aerobi (inclusiv piocianicul).

Tobramicina și *sisomicina* s-au dovedit mai eficiente decît gentamicina pe enterobacteriacee, mai ales pe piocianic.

Aminoglicozidele de generația a III-a, semisintetice, reprezintă marele progres în domeniul acestei familii (4, 26, 31).

Amikacina, dibekacina și *habekacina* de uz parenteral sînt obținute prin modificarea kanamicinei printr-un procedeu de acilare cu acid hidroxibutiric. Amikacina se deosebește de gentamicină, tobramicină și sisomicină printr-un spectru mai larg, fiind activă, în plus, pe Providencia, Serratia și Nocardia asteroides. De asemenea, este mai activă printr-o legare mai redusă de proteinele serice. Amikacina are o toxicitate mai mică: oto- și nefrotoxicitatea sînt de aproximativ 5 ori mai reduse decît ale gentamicinei. Nu s-a semnalat rezistență încrucișată între amikacină, pe de o parte, și gentamicină, tobramicină sau sisomicină, pe de altă parte.

Netilmicina este produsă semisintetic prin acilarea sisomicinei. Este un aminoglicozid de mare valoare, avînd cel mai larg spectru de acțiune și cele mai reduse oto- și nefrotoxicitate. Are indicații, ca și amikacina, pe tulpini gentamicino-rezistente.

Avantajele aminoglicozidelor de generația a III-a, față de cele din primele două generații, sînt: niveluri serice bune: eliminare renală activă; concentrație biliară eficientă; sinergie excelentă cu betalactaminele; toxicitate mult mai redusă; sensibilizarea apare foarte rar. Sînt de preferat la bolnavii cu insuficiență renală acută sau cronică, precum și la nou-născuți.

Dezavantajele aminoglicozidelor din toate generațiile rămîn:

— acțiune slabă pe: streptococ, pneumococ, Acinetobacter, Providencia;
— totală *inactivitate pe anaerobi*, de oricare specie;
— nu sînt antistafilococice de bază, ci numai *sinergice;*
— *riscul toxic* trebuie strict controlat atît la preparatele biosintetice, cît și la cele semisintetice, terapia necesitînd „monitorizare" (4, 8, 9, 14, 25, 30, 32, 36).

Subliniem că în infecțiile grave de orice etiologie sinergia betalactamine (peniciline/cefalosporine) + aminoglicozide trebuie folosită în mod obligatoriu (pentru B. fragilis se adaugă și metronidazol, cloramfenicol sau lincosamide). Sinergia trebuie valorificată mai ales la „gazde compromise", cu stări de imunodeprimare.

Polipeptidele rămîn în terapeutică prin *colistină* (colimicină) ale cărei forme parenterale au indicații, de obicei, în asocieri, în septicemii și în endocarditele cu BGN sau în infecții urinare iatrogene cu germeni dovediți sensibili. Polimixina B a fost scoasă din uzul parenteral din cauza toxicității (9).

Scanned with OKEN Scanner

Antibiotice „clasice" cu spectru larg

Tetraciclinele. În prezent, tetraciclinele au indicații mult mai reduse decît în trecut, dovedindu-se inactive pe germenii „de spital". Sînt indicate în infecții cu chlamidii, rickettsii, micoplasme, shigele, pasteurele, spirochete și vibrioni. O serie de preparate depășite au fost scoase din uz: clortetraciclina, oxitetraciclina, De-Me-Tetra și rolitetraciclina de uz i.v. (4, 30, 35, 36).

Astăzi sînt folosite mai ales tetraciclinele semidepozit: *minociclina* și, mai ales, *doxiciclina* (Vibramycin), oral și parenteral, 0,1 g, la fiecare 12 ore, în cure de 5—7—14 zile (asociate, sau nu, cu un aminoglicozid) (4, 8, 36).

Cloramfenicolii. *Cloramfenicolul* (și derivatul *tiamfenicol*), antibiotic „clasic" apreciat, „cu spectru larg", foarte folosit în anii 1950—1965, a înregistrat o perioadă de declin, determinată de reacții adverse redutabile, în special deprimarea (uneori ireversibilă) a hematopoiezei. Este inutilizabil în infecțiile biliare și urinare, eliminîndu-se prin bilă și urină ca un metabolit inactiv.

În prezent, cloramfenicolul este și trebuie reconsiderat în tratamentul unor infecții grave, pentru următoarele motive (4, 11, 14, 32):

— este ieftin și ușor de procurat și, de asemenea, ușor de administrat, atît oral, cît și parenteral (hemisuccinatul de cloramfenicol);

— pătrunde excelent în LCR fiind indispensabil în meningitele cu BGN și în alte meningite purulente;

— cuprinde în spectrul de acțiune numeroși germeni aerobi grampozitivi și, în special, gramnegativi (coli, klebsiele, proteus, enterobacter, hemofili, salmonele, dar *nu* și piocianicul);

— rămîne antibioticul *de elecție* în febra tifoidă;

— *este antibiotic de elecție împotriva speciilor și tulpinilor de anaerobi sporulați și nesporulați, inclusiv B. fragilis* (acțiune similară cu clindamicina și metronidazolul, cu care se poate asocia).

Pentru BGN, cloramfenicolul se poate asocia, pentru efect sinergic și lărgirea spectrului, cu aminoglicozide de generațiile a II-a și a III-a sau cu cotrimoxazolul.

Chimioterapice antibacteriene sistemice și urinare

Sulfamidele și cotrimoxazolul (4, 8, 12, 19, 23, 25, 36). În prezent, puține sulfamide au rămas în uz, marea majoritate fiind depășite. În tabelul XII sînt înfățișate principalele sulfamide care se mai mențin în actualitate (3).

Cotrimoxazolul (asocierea trimetroprim + sulfametoxazol, în care doza și sulfamida pot varia), comercializat ca Biseptol, Septrin, Septran, Sumetrolin, Eusaprim, Lidaprim etc., a „profitat" de decăderea sulfamidelor clasice (cu activitate modestă, dar cu toxicitate mare), substituindu-se acestora, cu numeroase indicații în infecții sistemice (endocardite, septicemii) cu BGN (în asociere cu aminoglicozide), precum și în infecții ORL, respiratorii, urinare, boli diareice acute, meningite.

Scanned with OKEN Scanner

Faptul că în ultimii ani s-au condiționat forme de administrare intravenoasă crește valoarea cotrimoxazolului, care devine foarte util în terapia septicemiilor și endocarditelor (chimioterapic de asociere sau alternativă).

TABELUL XII

Principalele sulfamide rămase în terapie

Sulfamide: 1. *Cu acțiune generală* Sulfatiazol Sulfadiazină Sulfametazină Sulfacetamidă etc.	Acțiune *bacteriostatică*. Fiind relativ toxice și sensibilizante, în prezent multe preparate sînt depășite și scoase din uz. Indicații limitate, ca medicamente de asociere în unele meningite, pestă, morvă, bruceloză, toxoplasmoză și în infecții cu chlamidii
2. *Cu acțiune urinară* *a) Preparate „acute"* Sulfametoxazol Sulfizoxazol (Neoxazol) Sulfafenazol	Concentrare urinară înaltă; active în terapia de atac a colibacilozei urinare acute
b) Preparate semidepozit Sulfametină (Sulfametin, Dulana, Bayrena)	Indicații în terapia de întreținere în colibaciloza urinară
c) Preparate depozit Sulformetoxină (Fanasil)	Combinația sulformetoxină + pirimetamină (Fansidar) are acțiune antimalarică
3. *Cu acțiune intestinală* *a) Ftalilsulfatiazol*	Concentrare intestinală înaltă (neresorbabil); indicații limitate în boli diareice acute și cronice (exceptînd dizenteria)
b) Salazolsulfapiridină (Salazopyrin)	Utilă în tratamentul de lungă durată al rectocolitei ulcerohemoragice (acțiune locală antiinflamatoare și antibacteriană)
4. *Cu acțiune pe unele micobacterii* Sulfone (Dapsone)	Tratament de elecție în lepră
5. *Cu acțiune locală* Homosulfamide (Marfenid, Marfanil)	Aplicare locală (plăgi și arsuri)

Noi derivați chinolonici (17, 29, 39). Pînă în anul 1975, *acidul nalidixic* era folosit aproape exclusiv în infecțiile urinare cu bacili gramnegativi (de aici și denumirile comerciale: Negram, Nevigramon etc.), cu rezultate foarte bune.

În prezent s-a produs o adevărată „explozie" în descoperirea a numeroși derivați ai acidului nalidixic (din familia chinolonelor) împărțiți astăzi în trei generații (tabelul XIII).

Chinolonele de generația a III-a, *fluorochinolonele*, reprezintă un mare progres în chimioterapia antibacteriană, depășind cu mult cotrimoxazolul, atît ca spectru antibacterian, cît și printr-o farmacocinetică superioară. Experiența Clinicii de Boli Infecțioase Colentina cu preparatele *norfloxacină* (Nolicin), *ofloxacină* (Tarivid), *pefloxacină* (Peflocine) și *ciprofloxacină* (Cipro-

Scanned with OKEN Scanner

bay), precum și date din literatură confirmă caracteristicile și indicațiile înfățișate în tabelul XIII, indicații în care s-au obținut rezultate clinice foarte bune (3, 36).

TABELUL XIII

Chinolonele
Clasificare, indicații

Chimioterapice	Indicații
Generația I (1962) Acid nalidixic (Negram, Nevigramon)	*Pentru generațiile I și a II-a* Chimioterapice „urinare", în infecții urinare acute și cronice cu *bacili gramnegativi aerobi* (în special colibacil și coliformi)
Generația a II-a (1970 și după) Acid oxolinic Acid pipemidic Acid piromidinic Cinoxacină Rosoxacină	Inactive pe piocianic Indicație de a doua linie în dizenteria bacteriană și enterocolite la adult Nu au fost folosite în infecții sistemice Relativ toxice
Generația a III-a (1978 și după) *Fluorochinolone* Norfloxacină (Noroxin, Nolicin) Ofloxacină (Tarivid) Enoxacină (Enoxacin) Pefloxacină (Peflocin, Abaktal) Ciprofloxacină (Ciprofloxacin, Ciprobay) Amifloxacină	*Chinolone bactericide* de uz „sistemic" *Spectru* „ultralarg": enterobacteriacee variate, inclusiv piocianic, stafilococi și streptococi rezistenți, neiserii, micoplasme, chlamidii *Active pe germeni „de spital"* (Ciprofloxacina, „de elecție" pe piocianic și activă pe bacilul tific) *Administrare* orală și parenterală (i.m., i.v.) *Semidepozit* (la 12 ore) *Pătrundere bună* în urină, bilă, LCR *Indicații largi:* infecții urinare și genitale, pulmonare, biliare, peritoneale, meningite, septicemii, salmoneloze etc. La copii și adolescenți se administrează cu prudență (în perioada de creștere afectează cartilajele articulare)

Metronidazolii (11, 14, 25, 28). *Metronidazolul* este primul membru din grupul chimic al derivaților nitroimidazolici, intrat în terapie în 1961, folosit inițial ca un chimioterapic antiparazitar, cu activitate pe Trichomonas, Entamoeba histolitica, Lamblia-Giardia și Balantidium coli. Din 1975 s-a dovedit că metronidazolul are efecte bactericide pe bacteriile anaerobe gramnegative și grampozitive.

Derivații de metronidazol sintetizați ulterior — *tinidazol* (Fasigin), *ornidazol* (Tiberal), *secnidazol* etc. — au același spectru de activitate, dar *o mai bună toleranță*. Un mare progres s-a realizat recent prin obținerea de forme injectabile i.v. de metronidazol (Flagyl), ornidazol (Tiberal) și tinidazol (Tinidazol).

Metronidazolul s-a dovedit activ *in vitro* pe bacilii gramnegativi anaerobi — în special pe Bacteroides fragilis, pe care penicilina G și aminoglicozidele sînt inactive.

Scanned with OKEN Scanner

În practica clinică, folosirea metronidazolului a devenit aproape obligatorie în infecțiile genitale și obstetricale, precum și în infecțiile septicemice cu punct de plecare uterin. Este vizat în special B. fragilis, dar și ceilalți anaerobi sensibili la penicilina G, cu care acționează sinergic. În infecțiile grave (pelviperitonită, parametrită, abcese și gangrenă uterină) cu metastaze la distanță (pleuropulmonare, meningiene, osteoarticulare), în endocarditele cu anaerobi se preferă pe calea intravenoasă.

Unele probleme actuale ale antibioticoterapiei

Profilaxia cu antibiotice. Profilaxia cu antibiotice are indicații limitate. Ea va fi folosită cu mult spirit critic și discernămînt, avînd riscuri multiple: selectarea de mutante rezistente, dismicrobisme, sensibilizare la antibiotice, reacții adverse, nu rareori ineficiență. În practică, cele mai multe indicații nejustificate și abuzive ale antibioticoterapiei (cu efecte nedorite și cheltuieli inutile) se înregistrează în folosirea antibioticelor în scop așa-zis „profilactic" (4, 8, 9).

Principiile unei profilaxii corecte sînt următoarele (4, 8, 28):

1. profilaxia trebuie folosită pentru un singur agent patogen, pentru o infecție bine definită și numai în cazul unor riscuri infectante precise;

2. pentru profilaxie se alege un antibiotic cu spectru cît mai limitat, în care să fie inclus germenul vizat, evitîndu-se (pe cît posibil) antibioticele cu spectru larg. Asocierile de antibiotice se folosesc numai în situații grave, „amenințătoare de viață" (chirurgia septică, politraumatisme, terapie intensivă, pediatrie), în care se impune urgent o profilaxie care să realizeze o „acoperire bacteriologică";

3. profilaxia se folosește pentru germeni care nu dobîndesc rezistență (este contraindicată pentru bacteriile cu potențial de a deveni germeni „de spital");

4. profilaxia se aplică pe durată scurtă (excepție: profilaxia reinfecțiilor streptococice în reumatismul articular acut, chimioprofilaxia tuberculozei și a malariei), dar cu doze egale cu cele terapeutice și cu același ritm de administrare, pentru evitarea selecției de mutante rezistente;

5. profilaxia cu antibiotice se aplică individual; este interzisă profilaxia în masă a colectivităților (indicații cu totul excepționale);

6. profilaxia suprainfecțiilor bacteriene ipotetice din cursul virozelor respiratorii (sau alte boli virale) este contraindicată, fiind admisă numai selectiv; de la caz la caz, la vîrstele extreme (sugari, bătrîni), la tarați (cardiaci și pulmonari cronici, cirotici, diabetici) și la imunodeprimați;

7. „protecția" cu antibiotice nu este necesară în corticoterapia scurtă sau în cea prelungită cu doze mici (de „întreținere");

8. profilaxia cu antibiotice este contraindicată în intervenții aseptice chirurgicale. Profilaxia va fi rezervată unor situații grave, în cazurile la car nu s-a putut realiza un drenaj eficient, în intervențiile chirurgicale septic (chirurgie generală, urologie, traumatologie, obstetrică, ginecologie, ORL etc.). Antibioticele nu pot înlocui măsurile curente de asepsie și antisepsie; nu numai că nu previn infecțiile intraspitalicești, dar, prin selectarea de germeni „de spital", *le generează* (antibioticul exercitînd rol de „presor de selecție").

În tabelul XIV sînt înfățișate principalele indicații ale antibioticoprofilaxiei în medicina internă (4).

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţiile antibioticelor în profilaxia infecţiilor şi suprainfecţiilor în patologia internă (4)

Situaţia în care se previne suprainfecţia	Antibiotice, scheme folosite	Observaţii
1	2	3
Reinfecţii streptococice la bolnavii cu reumatism articular acut (RAA), cardită sau nefrită post streptococice	Benzatinpenicilină (Moldamin), săptămînal (săptămîni, luni, ani), sau Extencilline, lunar	Se practică numai la copii şi adolescenţi; la adulţi, în mod selectiv Protecţie bună.
Prevenirea endocarditei bacteriene *a) Str. viridans:* amigdalectomii, extracţii dentare, intubaţie, bronhoscopie etc. *b) Enterococ:* operaţii intraabdominale şi genitourinare *c) Stafilococ:* operaţii pe cord; circulaţie extracorporală *d) Piocianic:* chirurgie cardiacă	*a)* Penicilină G, 1 mega U., bolus i.v., 1 oră înainte de intervenţie şi 8 doze de PG după, la fiecare 8 ore *b)* Ampicilină, 1 g, + Gentamicină, 160 mg, bolus i.v., înainte de operaţie şi apoi încă 5—7 zile după, doze adaptate *c)* Cefalosporine sau Oxacilină + Gentamicină, înainte şi după, ca mai sus Alternativă pentru sensibilizaţi la PG: Vancomicină *d)* Cefalosporine (de generaţia a III-a) + Gentamicină sau Carbenicilină (sau Ureidopeniciline sau Aztreonam)	Indicaţii la bolnavii cu risc mare: — valvulopatii reumatismale — cardiopatii congenitale — stenoză aortică sau mitrală calcificată — proteze valvulare — endocardite în antecedente — prolaps de valvă mitrală — şunturi arteriovenoase — catetere intravasculare Dacă profilaxia este corectă (mai ales „ţintită"), rezultate bune
Viroze respiratorii acute, la bolnavi cu *bronhopneumopatie cronică obstructivă* (BPCO) sau la subiecţii cu *imunodeficienţă*	Cotrimoxazol, 1 g/zi, timp de 10—14 zile Doxiciclină (Vibramicyn), 0,1 g/zi, 10—14 zile Tetraciclină, 1,5 g/zi, 7 zile Ampicilină (oral), 1 g/zi, 7 zile	Se previn puseurile acute bronşitice, care duc la decompensare (cord pulmonar cronic) Rezultate deseori bune
În cursul corticoterapiei intensive sau în tratament cu *imunosupresive* (situaţii de excepţie)	Penicilină G sau V Doxiciclină Cefalosporină, fiecare în doze uzuale, timp de 1—2—3 săptămîni (în asociere cu Stamicin, drajeuri de supt)	Indicaţii strict selective la „imunodeprimaţi" Pericol de candidoză a mucoaselor Pericol de selectare de germeni rezistenţi de spital Tetraciclina, Cotrimoxazolul şi Cloramfenicolul sînt contraindicate
Boli de sînge (leucemii, agranulocitoză, pancitopenie etc.), de obicei supuse corticoterapiei şi/sau citostaticelor	Penicilină G Doxiciclină Cefalosporine, în doze uzuale, timp de 1—2—3 săptămîni	Obligator în caz de anghină ulceronecrotică de însoţire În rest, indicaţii selective, existînd aceleaşi pericole ca mai sus Sînt interzise antibioticele medulotoxice: Cloramfenicolul, Cotrimoxazolul

Scanned with OKEN Scanner

continuarea tabelului XIV

1	2	3
Reducerea hiperamoniemiei în precoma şi coma hepatică	Neomicină, 4—6 g/zi, oral + Ampicilină, 3 g/zi, i.m., pe toată durata precomei sau a comei hepatice	Indicaţie utilă, dar cu rezultate greu de apreciat
Prevenirea suprainfecţiilor de spital la bolnavii comatoşi supuşi manoperelor de terapie intensivă	Oxacilină, 3 g/zi, i.v., + Gentamicină, 160 mg/zi, i.v. sau Cefalosporine cu spectru larg	În coma diabetică, uremică, vasculară, prin toxice exogene ce necesită hemodializă etc. Rezultate nesigure
Prevenirea infecţiilor bronhopulmonare, la bolnavi cu *intubaţie* traheală sau *traheotomizaţi*	Oxacilină, 4 g/zi, + Kanamicină, 1 g/zi Cefalosporină, 2—4 g/zi Gentamicină, 240 mg/zi, + Cotrimoxazol, 2 g/zi Durata variabilă, cît mai scurtă	Indicaţii selective Rezultate mediocre dacă nu se respectă asepsia (la aspiraţii) şi se neglijează „micile îngrijiri"
Sterilizarea preoperatorie a tubului digestiv (intervenţii pe colon)	Neomicină, 4—6 g/zi, + Cloramfenicol, 3 g/zi (sau Metronidazol, 2 g/zi), 3 zile înainte şi 3 zile după operaţie	Indicaţie utilă, cu rezultate bune
Prevenirea infecţiilor după cateterizări ale tractului urinar	Cotrimoxazol + soluţie de 1% Kanamicină (sau soluţie Nebacetin, 2 ml), instilaţii pe sondă, de cîteva ori pe zi Fluorochinolone, 800 mg/zi, 3—7 zile	Rezultate bune Atenţie la scoaterea cateterului (bacteriemii cu şoc endotoxinic, cu bacili gramnegativi „de spital")

Alegerea antibioticelor în funcţie de etiologie. În practică, tratamentele instituite „la întîmplare" sau „pe încercate" în orice stare febrilă neprecizată duc la eşec terapeutic şi împiedică ulterior stabilirea diagnosticului („mascare" clinică şi bacteriologică). Pînă la precizarea etiologiei infecţiei, în alegerea „ţintită" a antibioticelor, vor fi folosite criteriile raţionale de probabilitate statistică sau cele empirice, prin care poate fi presupus germenul sau asocierile microbiene (de obicei, aerobe + anaerobe), implicate etiologic.

În tabelul XV sînt înfăţişate antibioticele de primă alegere şi alternativele, în funcţie de etiologia presupusă sau certă.

Asocieri de antibiotice (1, 4, 8, 36). Ori de cîte ori este posibil, *monoterapia*, cu un singur antibiotic activ, va fi preferată asocierilor. S-a spus (în glumă): „dacă un antibiotic este bun, două ar fi şi mai bune, iar trei ar vindeca pe oricine de orice". Referitor la „umbrela de antibiotice" folosită astăzi s-a afirmat: „cînd prescrie multe antibiotice, medicul zilei de azi trebuie să se

Scanned with OKEN Scanner

Alegerea antibioticului în funcție de agentul patogen

Agent patogen	Antibiotic de elecție	Alternative
1	2	3
COCI GRAMPOZITIVI *Streptococ beta-hemolitic grup A* (anginâ streptococică)	Penicilină G sau V Dibenzatinpenicilină (profilaxia RAA)	Eritromicină
Streptococ viridans (endocardită subacută)	Penicilină G + Streptomicină	Ampicilină + Kanamicină sau alt aminoglicozid
Enterococ *a)* infecții urinare sau biliare *b)* endocardită subacută	Ampicilină Ampicilină + Gentamicină sau Amikacină	Eritromicină Cotrimoxazol Penicilină G + Streptomicină sau Amikacină
Pneumococ (pneumonii, infecții ale seroaselor)	Penicilină G	Ampicilină Eritromicină Cotrimoxazol
Stafilococ auriu sau alb penicilino-sensibil (infecții stafilococice variate, de obicei extraspitalicești)	Penicilină G (monoterapie în infecții ușoare/medii) Penicilină G + Gentamicină (infecții severe/sistemice)	Eritromicină Lincomicină Cefalosporine Rifampicină Pristinamicină Vancomicină
Stafilococ auriu sau alb penicilino-rezistent (infecții stafilococice variate, de obicei „intraspitalicești")	Oxacilină sau Eritromicină (monoterapie în infecții ușoare/medii) Oxacilină + Gentamicină (infecții severe/sistemice)	Idem (aceleași ca mai sus)
COC GRAMNEGATIVI *Meningococ* (septicemie, meningită)	Penicilină G	Ampicilină Cloramfenicol Cotrimoxazol Rifampicină
Gonococ (blenoragie, artrită, septicemie)	Penicilină G sau Cefalosporine	Ampicilină Eritromicină Lincomicină Rifampicină Tetraciclină Cotrimoxazol Spectinomicină
BACILI GRAMPOZITIVI *Corinebacterii* (difterie)	Penicilină G + ser antitoxic	Eritromicină Tetraciclină
Bacteridie cărbunoasă (antrax)	Penicilină G + ser antitoxic	Eritromicină

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3
Clostridii anaerobe Clostridium perfringens (gangrenă gazoasă) Clostridium tetani (tetanos)	Penicilină G + ser antitoxic	Metronidazol Eritromicină Clindamicină Cloramfenicol
BACILI GRAMNEGATIVI *Salmonele* *a)* febră tifoidă	Cloramfenicol	Ampicilină Cotrimoxazol Cloramfenicol Ciprofloxacină
b) salmoneloze sistemice	Ampicilină + Cotrimoxazol	
Shigele (dizenterie bacteriană)	Ampicilină (copil) Tetraciclină (adult) Cotrimoxazol (copil şi adult)	Cloramfenicol Aminoglicozide Polipeptide orale Furazolidonă
Brucele şi pasteurele (bruceloză, morvă, pestă, tularemie)	Tetraciclină + Streptomicină	Cotrimoxazol Rifampicină
Hemofili (infecţii de căi respiratorii şi pulmonare)	Ampicilină sau Cloramfenicol	Rifampicină Cefalosporină Eritromicină Tetraciclină
Piocianic *a)* infecţii urinare	Gentamicină sau Colistină sau Amikacină sau Carbenicilină (monoterapie)	Ciprofloxacină Aztreonam Ureidopeniciline Cefalosporine din generaţia a III-a
b) infecţii sistemice (septicemii, endocardite)	Gentamicină + Carbenicilină sau Amikacină + Cefozidimă + + Azlocilină	
Colibacili *a)* infecţii urinare	Cotrimoxazol sau Acid nalidixic sau Nitrofurantoină	Sulfamide „urinare“ Tetraciclină Ampicilină Fluorochinolone
b) infecţii biliare	Ampicilină (± Gentamicină)	Tetraciclină Cotrimoxazol Cefazolină
c) infecţii enterale	Aminoglicozide sau Polipeptide orale (Neomicină, Colistină, Polimixină)	Ampicilină Cotrimoxazol Furazolidonă Colistină
d) infecţii sistemice (peritonite, septicemii, endocardite etc.)	Gentamicină + Cefalosporină (sau Cotrimoxazol)	Ampicilină
Klebsiella, Enterobacter, Seeratia, Proteus *a)* infecţii urinare	Gentamicină sau Cefalosporină (generaţiile a II-a/aIII-a)	Cotrimoxazol Acid nalixidic şi Fluorochinolone Nitrofurantoină
b) infecţii pulmonare sau sistemice	Gentamicină + Cefalosporină (sau + Cotrimoxazol)	Cloramfenicol Ampicilină Ureidopeniciline Aztreonam

Scanned with OKEN Scanner

continuarea tabelului XV

1	2	3
Bacteroizi anaerobi *Bacteroides fragilis, Fusobacterium, Sfaerophorus* (peritonite, pancreatite, infecţii uterine, septicemii)	Clindamicină/Lincomicină + Metronidazol sau Cloramfenicol + Metronidazol	Metronidazol Cloramfenicol Tetraciclină Eritromicină Cefoxitină
SPIROCHETE. LEPTOSPIRE *Treponema pallidum* (sifilis)	Penicilină G	Eritromicină Tetraciclină Cloramfenicol
Leptospira (leptospiroze)	Ampicilină	Penicilină G Tetraciclină
RICKETTSII ŞI CHLAMIDII rickettsioze exantematice pneumonii (febră Q, ornitoză, psitacoză)	Tetraciclină	Cloramfenicol
MICOPLASME *Mycoplasma pneumoniae* (pneumonie interstiţială)	Tetraciclină	Eritromicină

gîndească la viitorul medicinei de mîine". Dacă asocierea este totuşi necesară, trebuie să fie *sinergică* şi *adecvată etiologiei* presupuse sau precizate.

Indicaţiile şi contraindicaţiile asocierilor sînt înfăţişate în fig. 18.

Patologia iatrogenă postantibiotică. Prescrierea „frenetică", deseori abuzivă, de antibiotice a determinat o amplificare alarmantă a reacţiilor adverse. Antibioticele vechi şi noi au întărit constatarea că un medicament lipsit cu totul de toxicitate *(completely safe)* este o „absurditate" farmacologică (36). S-a spus că „dacă toate medicamentele folosite acum s-ar arunca în fundul mării ar fi cel mai bine pentru omenire şi cel mai rău pentru peşti".

Antibioticoterapia *implică un risc calculat*; la fiecare prescriere, efectele favorabile trebuie puse în cumpănă cu pericolele, deseori imprevizibile (1, 4, 8, 9, 23, 28, 35, 36).

Este obligator ca reacţiile adverse enumerate şi clasificate (pe sindroame şi în funcţie de patogenie) în tabelul XVI să fie bine cunoscute de clinician, care trebuie să deosebească iatrogenia de patologie.

Probleme de economicitate. Antibioticele noi sînt din ce în ce mai eficiente, dar, totodată, din ce în ce mai scumpe. Ne limităm la un singur exemplu, privind preţul de cost (tabelul XVII) despre care orice terapeut trebuie să fie informat (nu numai la medicamentele indigene dar şi la cele străine, din import).

Scanned with OKEN Scanner

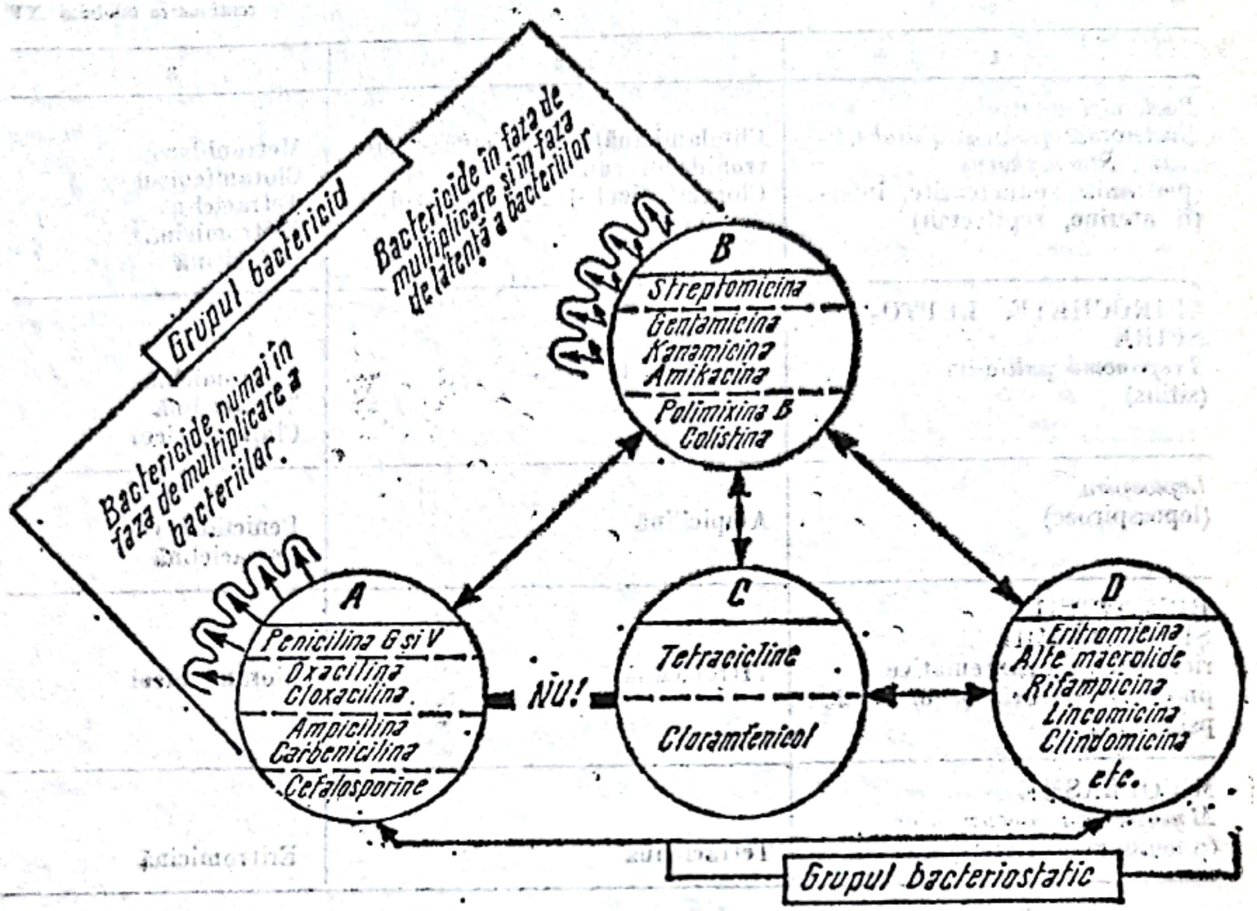


Fig. 118 — Indicații și contraindicații ale asocierilor între principalele grupe de antibiotice. Asocieri bactericide sinergice: între membrii grupului *A* și membrii grupului *B* (excepție: asocierea între penicilina G și colistină sau polimixină este nerecomandabilă). Asocieri aditive permise, pentru lărgirea spectrului antibacterian: între membrii grupului *A* și *D*; *D* și *C*; *D* și *B*; *C* și *B*. Asocieri aditive permise pentru lărgirea spectrului antibacterian: între membrii aceluiași grup: în interiorul cercului *D*. Asocieri antagoniste nerecomandabile: între membrii grupului *A* și ai grupului *C*. Asocieri interzise: între membrii din interiorul cercului *R* (însumarea efectelor nefro- și ototoxice), al cercului *C* (același spectru: disbacterioze severe), al cercului *D* (același spectru, asociere inutilă). Sulfamidele și cotrimoxazolul pot fi asociate (efect aditiv) cu grupele *A*, *B*, *C*, *D*. (*M. Angelescu*, 1976).

TABELUL XVI

Reacții adverse ale antibioticelor. Clasificare (după *M. Angelescu*, 1988) (4)

Tipul reacției adverse	Rezultante Manifestări clinice și biologice	Frecvență
1	2	3
1. *Intoleranță locală la locul administrării*		
Oral	Grețuri, vărsături, diaree	+ + +
	Gastroduodenită ulcerohemoragică	+
Intramuscular	Durere, inflamație, noduli, necroză, dermatită livedoidă Nicolau, sindrom Hoigné, iritație cu suprainfecție bacteriană	+ + +

1	2	3
Intravenos	Tromboflebită chimică	+
În plăgi	Iritaţie, întîrzierea cicatrizării	+
Intrarahidian (supradozaj)	Encefalopatie convulsivantă, arahnoidită	+
Intraperitoneal	Stop cardiorespirator	+
Pe creier	Convulsii	+
2. *Toxicitate* Nefrotoxicitate	Nefrită interstiţială, leziuni glomerulare sau/şi tubulare pe rinichi indemn sau anterior lezat	+
	Insuficienţă renală acută sau cronică acutizată	+
Ototoxicitate	Surditate parţială sau totală; sindrom vestibular	+
Neurotoxicitate	Nevrite, polinevrite, encefalomielite, convulsii	+
Hepatotoxicitate	Hipertransaminazemie, disproteinemie, icter hemolitic, icter mecanic, icter colostatic	+ +
	Hepatoză (steatoză) medicamentoasă	+
Medulotoxicitate	Anemii hemolitice şi aplastice	+ +
	Granulopenii, trombopenii, pancitopenii	
3. *Manifestări alergice prin hipersensibilizare* Generale	Febră medicamentoasă	+ +
Cutaneomucoase	Dermatită profesională, urticarie, edem Quincke, alergodermii, exantem tip „boala serului", eritem nodos sau polimorf, sindrom Lyell, sindrom Stevens-Johnson, conjunctivită, rinită	+ +
Pulmonare	Astm bronşic, infiltrat Löffler, fibroză	+
Renale	Nefrită interstiţială, hematurie	+
Hematologice	Eozinofilie, granulopenie, pancitopenie	+
Boli de colagen induse	Vasculită, sindrom LED	+
Şoc anafilactic	Reversibil sau letal	+
4. *Perturbări ecologice şi biologice* Dismicrobisme	Candidoză a mucoaselor şi sistemică	+ + +
	Enterocolită postantibiotice cu stafilococ, Cl. difficile, bacili gramnegativi	
„Hospitalism" (infecţii „de spital" şi patologie iatrogenă postantibiotică)	Suprainfecţii cu germeni „de spital" selectaţi prin antibioticoterapie	+ +
	Favorizarea mutantelor rezistente prin factorul R plasmidic, contagiune prin factor R	+ +
	Mascare de boli (tropidizare)	+ +
	Favorizarea infecţiilor „intraspitaliceşti" epidemice	+ +

Scanned with OKEN Scanner

continuarea tabelului XVI

1	2	3
5. *Bacterioliză* Fenomen Herxheimer	Febră tifoidă, sifilis, bruceloză, meningită pneumococică comatoasă	+
Șoc endotoxinic	Liză prin antibiotice a germenilor gramnegativi	+
6. *Interferența imunității postinfecțioase*	Recrudescență, recăderi, reinfecții, cronicizare în bolile infecțioase specifice sau nespecifice	+ +
7. *Tulburări metabolice și avitaminoze* Dismetabolisme	Sindrom de malabsorbție, sindrom hipoanabolic după tetraciclină	+
Avitaminoze	B_1, B_6, B_{12}, K, fitomenadion	+
8. *Perturbarea graviditătii și embriopatii*	Disgravidii, malformații congenitale	+ +
9. *Efecte secundare la prematur, nou-născut, sugar*	Sindrom cenușiu, icter nuclear, icter hemolitic, distrofii osoase	+ +
10. *Interferențe medicamentoase* — cu solvenți — cu alte antibiotice — cu alte medicamente	Incompatibilitate prin greșeli de tehnică sau erori în asocieri sau în modul de administrare	+ +

TABELUL XVII

Creșterea costului antibioticelor în raport cu complexitatea modului de producere (20)

Antibiotic (exemple)	Număr de faze de modificări chimice	Preț de cost = Y
Penicilină V	0	Y = 1
Ampicilină	2	Y × 4
Cefalexină	6	Y × 15
Moxalactam	16	Y × 1 000

Conduită practică diferențiată

Deoarece spațiul nu ne permite o prezentare exhaustivă, ne vom limita la cîteva situații, cu care internistul și medicul de medicină generală sînt mai frecvent confruntați în practică.

Infecții ale aparatului respirator. *Virozele căilor respiratorii superioare și mijlocii, ca și gripa*, survenite la persoane anterior sănătoase, *nu* se tratează cu antibiotice (rezervate cazurilor „problemă") (8).

Scanned with OKEN Scanner

Anginele acute (de regulă, streptococice), *otitele*, *sinuzitele* şi *infecţiile bucodentare* beneficiază de penicilină G, avînd ca alternativă eritromicina (cu difuzibilitate bună, activă pe stafilococul penicilino-rezistent şi pe B. fragilis).

Pneumonia lobară pneumococică răspunde spectaculos la penicilina G, iar cea cu *bacil Friedländer* („bloc negru" de lob superior, la vîrstnici şi imunodeprimaţi), la gentamicină (4, 10, 36).

Bronhopneumoniile extraspitaliceşti se tratează cu penicilina G + aminoglicozid (sau cu ampicilină sau cefalosporină gen. I—a II-a) iar cele *intraspitaliceşti*, cu oxacilină + gentamicină + metronidazol (4).

Pneumonia atipică (ornitoza, febra Q, cu micoplasme sau legionele) se vindecă cu tetraciclină (sau eritromicină); penicilina G şi aminoglicozidele (bactericide) sînt inactive (4, 36).

Bronşitele acute survenite la bolnavii cu BPCO beneficiază de terapie prelungită cu doxiciclină (Vibramycin) sau cotrimoxazol sau tetraciclină.

Supuraţiile pulmonare iniţial vor fi tratate energic cu asocierea penicilină G + gentamicină + metronidazol; ulterior, dacă se selectează un germen rezistent (frecvent piocianicul), tratamentul va fi „ţintit", după antibiogramă (4, 13, 14).

Pleurezia purulentă (de obicei pneumococică sau stafilococică) va fi tratată cu doze mari de penicilină G (sau oxacilină) + aminoglicozid; intrapleural: fie penicilină G (0,5 mega U.), fie oxacilină (0,5 g), fie cefalosporină (0,5 g). Dacă tratamentul medical eşuează, pleurotomie (4).

Endocardite bacteriene (2, 8, 11, 16). Diversificarea spectrului etiologic face ca asocierea „clasică" penicilină + streptomicină să rămînă utilă numai în endocardita subacută cu streptococ viridans. În rest, antibioticele vor fi alese după criteriile indicate în tabelul XVIII.

Infecţii intraabdominale (4, 9, 25, 28). *Angiocolecistitele* şi *pancreatitele* acute impun terapie urgentă cu ampicilină + gentamicină (eventual + metronidazol). Cefazolina şi cefamandola sînt alternative active.

Peritonitele acute vor primi pre- şi intraoperator doze mari de penicilină + aminoglicozid + cloramfenicol. Cînd avem la dispoziţie, ureidopenicilinele, cefalosporinele cu spectru ultralarg şi aminoglicozidele semisintetice pot contribui la reuşita intervenţiei chirurgicale.

Infecţii urinare (4, 8, 17, 19, 23, 31). *Uretrocistitele* colibacilare se vindecă cu sulfizoxazol sau sulfametină.

Pielocistita, *pielita* şi *pielonefrita* acută (de obicei, tot colibacilare) necesită fie unul dintre chimioterapicele urinare: acid nalidixic, cotrimoxazol sau nitrofurantoină, fie ampicilină.

Infecţiile urologice, de obicei cu germeni rezistenţi (proteus, enterobacter, piocianic), se tratează cu antibiotice „de rezervă" sau „de excepţie": aminoglicozide, cefalosporine, ureidopeniciline sau, de preferat, fluorochinolone.

Alegerea antibioticelor şi schemele terapeutice sînt indicate în tabelele XIX şi XX.

Scanned with OKEN Scanner

Alegerea antibioticelor pe criterii de probabilitate în endocarditele cu hemoculturi negative

Tip patogenic şi evolutiv	Focar primar. Alte circumstanţe	Agent patogen posibil	Asocieri de primă alegere	Antibiotice pentru alternative
1	2	3	4	5
Endocardită subacută secundară (Grefă pe valvulopatie existentă)	Necunoscut	Streptococ viridans (des) Stafilococ alb (rar)	Penicilină + Streptomicină	Gentamicină Kanamicină Vancomicină
	Rinosinuzite, otite, angine, infecţii de căi respiratorii Extracţii dentare laborioase Manopere iatrogene variate	Streptococ viridans Streptococ hemolitic Stafilococ alb sau auriu Pneumococ (rar) Neisserii (rar) Hemofili Anaerobi grampozitivi	Penicilină + Streptomicină sau Penicilină + Gentamicină sau Ampicilină + Gentamicină	Kanamicină Vancomicină
	Infecţii biliare sau enterale Infecţii urinare Infecţii uterine	Enterococ Stafilococ auriu Bacili gramnegativi	Ampicilină + Gentamicină	Vancomicină Amikacină
Endocardite acute secundare	Cateterisme cardiace Intervenţii chirurgicale pe cord sau vase Septicemii la protezaţii cardiaci	Germeni penicilino-sensibili (rar) Germeni de „spital“: stafilococ auriu; bacili gramnegativi (frecvent) Fungi (rar)	[Penicilină G +] Oxacilină + Gentamicină sau Cefalosporină + Gentamicină sau Carbenicilină + Gentamicină	Ureidopeniciline Colistină Amikacină Cefalosporine
Endocardite acute primitive („maligne“)	Septicemii (grefă septică pe endocard anterior normal)	Germeni penicilino-sensibili (rar) Germeni „de spital“ (des): stafilococ auriu; bacili gramnegativi	Penicilină G + Oxacilină + Gentamicină sau Cefalosporină + Gentamicină sau Lincomicină + Gentamicină	Vancomicină Amikacină Cefalosporine

Terapia cu antibiotice se va reconsidera imediat ce hemoculturile se pozitivează.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XIX

Antibiotice mai des folosite în infecții urinare
Scheme terapeutice. Doze

Antibiotic	Cura „de atac"			Întreținere		Toxicitate renală și generală
	Doză adult pe zi	Doză copil mg/kg/zi	Durată în zile	Reducerea dozei inițiale	Durată posibilă	
1	2	3	4	5	6	7
Penicilină G	2—4 mega U.	0,5—2 mega U.	7	1/2	1—2 săpt.	—
Oxacilină	2 — 4 g	100	7	1/2	1—2 săpt.	—
Ampicilină	2 — 4 g	100	7	1/2	1—2 săpt.	—
Carbenicilină	10 —20 g	500	7	1/2	1—2 săpt.	—
Carindacilină	2 — 4 g	50	7	1/2	3 săpt.	—
Azlocilină	5 —15 g	350	7	—	—	—
Cefalotină	2 — 4 g	100	7	1/2	1—2 săpt.	—
Cefalexină	2 — 4 g	100	7	1/2	3 săpt.	—
Cefamandolă	1 — 2 g	75	7	1/2	1—2 săpt.	—
Ceftriaxonă	1 — 2 g	25	7	—	—	+
Eritromicină	1,5— 3 g	50	7	1/3	1—2 săpt.	+
Rifampicină	0,6— 1 g	15	7	1/3	1 săpt.	+ +
Streptomicină	1 g	20	14	1/2	3 săpt.	++
Kanamicină	1 g	20	7	1/2	—	+++
Gentamicină	160—240 mg	5	7	1/3	—	++
Amikacină	1 g	15	7	—	—	+
Colistină	3—8 mega U.	1—3 mega U./zi	7	—	—	++
Tetraciclină	2 — 3 g	—	7	—	—	+
Cloramfenicol	2 — 4 g	50	7	—	—	++
Sulfizoxazol	4 — 6 g	100	7	1/2	1—2 săpt.	+
Sulfametină	1 g	15	7	1/2	3—6 săpt.	++
Acid nalidixic	4 g	50	7	—	—	++
Norfloxacină	800 mg	—	7	1/2	1 săpt.	—
Ofloxacină	400 mg	—	7—10	1/2	1 săpt.	+
Pefloxacină	800 mg	—	7	1/2	1 săpt.	—
Ciprofloxacină	1 g	—	5	1/2	1 săpt.	+
Mandelamină	3 — 5 g	100	7	1/2	2—3 săpt.	+
Metenamină	1 — 3 g	15	7	1/2	2—3 săpt.	+
Nitrofurantoină	400 mg	5	7	1/4	3 luni	++
Cotrimoxazol	2 g	30	7	1/4	3 săpt.	+
Terizidonă (Urovadilin)	1 g	15	7	1/4	2—3 săpt.	+
Metronidazol	2 g	30	5	—	—	+
Aztreonam	3 g	50	7	—	—	—

Infecții tegumentare și musculoscheletice (4, 8). Sînt determinate cel mai frecvent de streptococi, stafilococi, clostridii anaerobe și piocianic.

Streptocociile cutanate beneficiază de penicilină G, iar stafilocociile, de oxacilină sau eritromicină. În gangrena gazoasă, asocierea penicilină G + metronidazol este sinergică și foarte activă. Pentru infecțiile cu piocianic: carbenicilina, ureidopenicilina, aztreonam, aminoglicozide sau cefalosporine din generația a III-a.

Infecțiile osteoarticulare (de regulă stafilococice) se tratează cu oxacilină (sau lincomicină sau eritromicină sau rifampicină) + aminoglicozid. În artrite purulente, prin puncție, pot fi introduse: gentamicină (15 mg), cefalosporine injectabile (0,5 g), oxacilină (0,5 g).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XX

Intensitatea acțiunii antibacteriene a principalelor antibiotice și chimioterapice asupra germenilor urinari

Antibiotic, chimioterapic urinar	Agent patogen					
	Stafilococ auriu	E. coli	Proteus	Piocianic	Enterococ	Klebsiella Enterobacter
Penicilină G	±	−	−	−	+	−
Oxacilină	++++	−	−	−	+	−
Ampicilină și amoxicilină	±	+++	++	−	+++	++
Carbenicilină și carindacilină	±	+	+	++	−	+
Mezlocilină și azlocilină	++	+++	+++	+++	+	+++
Cefalosporine generația I (cefalotină, cefalexină etc.)	++	++	+	−	−	+
Cefalosporine gen. a II-a (cefamandolă, cefoxitină etc.)	++	+++	++	+	−	+++
Cefalosporine gen. a III-a (cefsulodină, cefoperazonă, cefotaximă, ceftazidimă, ceftriaxonă)	+	++++	+++	++++	−	+++
Eritromicină	+++	−	−	−	+	−
Lincomicină	+++	−	−	−	+	−
Rifampicină	+++	+	−	−	+	−
Streptomicină, kanamicină	−	++	±	−	+	+
Gentamicină, tobramicină	+	+++	++	++	++	++
Amikacină, netilmicină	++	++++	+++	+++	+++	+++
Colistină	−	+++	−	+++	−	++
Tetraciclină, doxiciclină	+	++	++	−	+	++
Cloramfenicol	++	+++	++	±	++	−
Sulfametină	−	+++	+	−	+	++
Sulfizoxazol	−	+	+	−	+	+
Cotrimoxazol	++	+++	++	−	+	++
Nitrofurantoină	−	+++	++	−	++	+
Acid nalidixic	−	+++	++	−	−	+
Ofloxacină și pefloxacină	++	+++	+++	++	+	++
Terizidonă (Urovalidin)	−	+++	+	−	−	++
Aztreonam	−	++	++	++++	−	+++

Septicemii (4, 8, 12). Izolarea germenului și antibiograma sînt necesare. Cînd germenul rămîne neidentificat, în cazurile foarte grave: penicilină G + oxacilină + gentamicină + metronidazol. Alternative: cefalosporină + aminoglicozid sau monoterapie cu imipenem-cilastatină.

Septicemia stafilococică: oxacilină + gentamicină.

Septicemiile cu bacili gramnegativi: gentamicină + ampicilină + carbenicilină sau, mai bine, asocieri de cefalosporine sau fluorochinolone cu un aminoglicozid.

Se va ține totdeauna seama de posibilitatea infecțiilor mixte, aerobe + anaerobe.

Infecții la imunodeprimați (4, 9, 32, 36). Asocierea penicilină G + gentamicină sau, cel mai bine, monoterapie cu cefalosporină reprezintă terapia de elecție. În boli cu neutropenie vor fi evitate cloramfenicolul, cotrimoxazolul și fluorochinolonele.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. ANGELESCU M. — Folosirea rațională a antibioticelor, Edit. Medicală, București, 1976.
2. ANGELESCU M. — Tratamentul endocarditelor infecțioase în prezent și în perspectivă, în: Certitudini și controverse în cardiologia modernă, Oprian O. (red.), p. 67—110, Edit. Medicală, București, 1987.
3. ANGELESCU M. și colab. — Viața Med., 1987, 34.
4. ANGELESCU M. — Ghid practic de antibioticoterapie, Edit. Medicală, București, 1988.
5. ANGELESCU M., GIUGLEA MÂNDRUȚA, BENEA ELISABETA — Viața Med., 1989, 5, 205.
6. BAER J. și colab. — Organismes pathogènes et maladies infectieuses, Ciba Symp. Basel, 1982.
7. BALL A.P. și colab. — Lancet, 1980, 4, 620.
8. BALȘ M. — Terapia infecției, Edit. Medicală, București, 1976.
9. BALȘ M. — Infecțiile în terapia intensivă, Edit. Medicală, București, 1980.
10. BALȘ M. — Laboratorul clinic în infecții, Edit. Medicală, București, 1982.
11. BARTLETT J. — Anti-anaerobic, Antibacterial Agents, în: Good Antimicrobial Prescribing, Lancet, 1982.
12. BASTIN M., BERTRAND I. — Maladies infectieuses, Flammarion, Paris, 1987.
13. BITTNER J. — Grupul bacteriilor anaerobe patogene, în: Bacteriologie medicală, vol. II, Edit. Medicală, București, 1985.
14. BITTNER J. și colab. — Bacteriologia (Buc.), 1987, 32, 11.
15. CARBON C. — Med. Hyg. (Genève), 1985, 43, 673.
16. CĂRUNTU F. și colab. — Med. Internă (Buc.), 1982, 2, 183.
17. CLARA F. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 16.
18. CLARA F. — Méd· Hyg. (Genève), 1986, 44, 15.
19. COHN H.F. — Current Therapy, W.B. Saunders, Philadelphia, 1982.
20. DIACONU E., NECHIFOR M. — Antibiotice betalactamice, Centrala Industrială de Medicamente și Cosmetice, editat de Ministerul Industriei Chimice și Petrochimice (424 ref. bibliogr.), București, 1988.
21. DIMITRIU ST. — Principii de tratament în neuroinfecții, (în volum), Al VI-lea Congres Național de boli infecțioase și epidemiologice, Timișoara, 7—9.IX. 1989, p. 31.
22. DOMOWITZ G., MANDELL G. — New Engl. J. Med., 1988, 318, 419 și 490.
23. DUMINICĂ-MOISESCU AL., BOCÂRNEA C. — Boli infecțioase, Ghid practic, Edit. Medicală, București, 1983.
24. HEJZLAR M. — Vademekum Antibiotice Terapie, Avicenum, Praga, 1985.
25. HOEPRICH D.P. — Infectious Diseases, ed. a III-a, Harper-Row, New York, 1983.
26. KURTZ T. și colab. — Antimicrob. Agents Chemother., 1980, 18, 645.
27. LANGE F. — Internist Prax., 1980, 2, 327.
28. MANOLESCU M. — Produse medicamentoase românești în practica pediatrică curentă, Edit. Medicală, București, 1978.
29. NEU H., HOWERY S. — Lancet, 1987, 2, 1 319.
30. NEUMAN M. — Antibiotika — Kompendium, Hans Huber Verlag, Berna-Stuttgart-Viena, 1980.
31. NORDBRING F. — Scand. J. Infect. Dis., 1980, 23, 5.
32. PĂUN L. — Tratamentul infecțiilor acute severe, Edit. Medicală, București, 1985.
33. PEREDERI S., BENEA ELISABETA — Viața Med., 1985, 8, 348.
34. REINER R. — Antibiotics (Basel), 1983.
35. STROESCU V. — Bazele farmacologice ale practicii medicale, Edit. Medicală, București, 1988.
36. VOICULESCU M. — Boli infecțioase, vol. I, Edit. Medicală, București, 1989.
37. WISE R. și colab. — J. Antimicrob. Chemother., 1980, 6, 197.
38. * * * — Cephalosporines, Un. Med. Can., 1984, 12, 1 041.
39. * * * — Al VI-lea Congres Național de boli infecțioase și epidemiologice (6 rapoarte și 264 lucrări rezumate) (în volum), Timișoara, 7—9.IX.1989.

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂȚI PRIVIND ERITROPOIETINA

N. URSEA, G. MIRCESCU

Eritropoietina *(Epo)* este un hormon cu structură glicoproteică, secretat de rinichi, ca răspuns la hipoxie. Funcția sa principală este aceea de reglare a eritropoiezei. Progresele biotehnologiilor au permis ca în ultimii 5 ani să fie precizată structura, să fie izolată gena eritropoietinei și să se obțină prin tehnica ADN recombinant eritropoietină sintetică, accesibilă utilizării clinice. Eritropoietina umană, obținută prin tehnica ADN recombinant *(Epo-r-U)*, a deschis noi perspective tratamentului unor forme etiologice de anemii, îndeosebi al aceleia de cauză renală.

Istoric

Dacă pentru prima dată relația dintre bolile rinichiului și anemie a fost remarcată de *Richard Bright* (1835), *Paul Carnot* și *Claude Deflandre* (1906) sînt primii autori care afirmă existența unui factor umoral de reglare a eritropoiezei, pe care îl denumesc hematopoietină. Ei obțin creșterea numărului de eritrocite la șoarece prin injectarea de plasmă omoloagă de la animalele anemice, experiment care nu a putut fi confirmat însă de alte colective de cercetare.

În 1950, *K. Reissmann* aduce argumentul hotărîtor pentru existența factorilor umorali de reglare a eritropoiezei, dependenți de P_AO_2, prin modelul experimental al șoarecilor legați prin conexiuni cutanate nevasculare. Atunci cînd unul din șoareci era expus la atmosferă cu o concentrație scăzută de oxigen, perechea sa dezvolta poliglobulie.

Allan Erslev (1953) confirmă apariția *Epo* în plasma șoarecilor anemici, iar *Jacobson* (1957) demonstrează sediul preponderent renal al producției de eritropoietină (la șoarecii uremici prin nefrectomie *Epo* nu crește în condițiile anemiei, în timp ce la cei uremici, prin ligatura ureterelor, *Epo* plasmatică înregistrează creșteri corespunzătoare gradului anemiei).

Pot fi citați — îndeosebi pentru eleganța argumentării — *Stohlman* și colab. (1954), care din analiza simptomatologiei unui pacient cu persistența canalului arterial și șunt inversat [saturare cu oxigen a sîngelui arterial brahial (95% față de numai 62% a aceluia femural); măduva osoasă (MO) sternală cu hiperplazie eritroidă; poliglobulie], deduc existența unui mediator umoral al eritrostimulării, dependent de desaturarea mare în O_2 a hemoglobinei, produs de un organ subdiafragmatic.

Eficiența *Epo* exogene în stimularea eritropoiezei a fost atestată de *Eschbach* (1984), în model experimental, la oaie.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetări ulterioare au demonstrat existența eritropoietinei în serul și urina umană, dar extracția și purificarea ei au fost realizate cu mare dificultate, abia în 1977 *(Miyake, Kung, Goldwasser)*, ceea ce a permis:

— dezvoltarea dozării radioimunologice *(Sherwood, Goldwasser,* 1979), metoda cea mai precisă de determinare a *Epo* (sensibilitate de 0,002 U/ml), singura care permite decelarea eritropoietinei în serul și urina omului sănătos;

— identificarea și izolarea genei responsabile de sinteza *Epo (Browne, Goldwasser,* 1981—1983), clonarea acesteia și producția în cantități mari a *Epo-r-U* în culturi celulare.

În 1985 au fost inițiate primele studii umane de farmacologie clinică în anemia de cauză renală *(Eschbach* și colab., *Winearls* și colab.), studii extinse în următorii doi ani, confirmînd eficiența terapeutică a *Epo-r-U*, antigenicitatea sa redusă și relativa inocuitate a tratamentului.

Structura eritropoietinei

Eritropoietina este o glicoproteină cu o greutate moleculară de 30 000 daltoni. Fracția proteică este un polipeptid conținînd 165 de aminoacizi (a.a.) (greutate moleculară: 18 244 daltoni, circa 60% din întreaga moleculă). Fracția glucidică reprezintă 40% din greutatea moleculară a *Epo;* este formată din patru grupări distincte; 11% din hidrocarbonați sînt reprezentați de acidul sialic.

Acidul sialic, dispus terminal în structura grupării glucidice a *Epo*, este strict necesar pentru activitatea biologică *in vivo* (fig. 19).

Deoarece *Epo* tratată cu sialidază își păstrează activitatea *in vitro*, iar alte glicoproteine tratate cu sialidază și reinjectate animalelor de experiență sînt rapid captate de ficat și înlăturate din circulație, s-a presupus că rolul

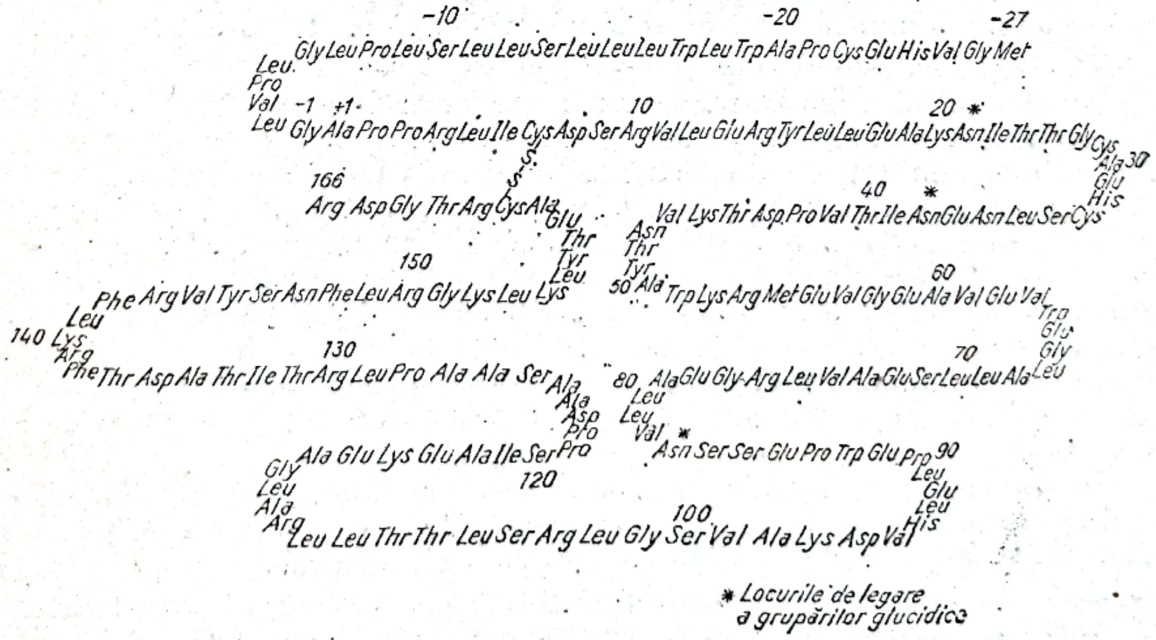


Fig. 19 — Structura eritropoietinei (după *Fu-Kuen-Lin*).

Scanned with OKEN Scanner

resturilor de acid sialic este acela de a reduce *clearance*-ul hepatic al *Epo*. Rolul fracției glucidice a *Epo* este încă neclar.

Epo migrează electroforetic în grupul alfa-globulinelor, este nedializabilă și termostabilă. Activitatea biologică a *Epo* este mult diminuată de expunerea la acizi (pH $< 3,5$) sau baze (pH $> 10,5$) puternice.

Structurile biochimice și proprietățile biologice ale eritropoietinelor de la diferite specii de mamifere par a fi foarte asemănătoare, deși imunologic au o reactivitate încrucișată slabă.

Fiziologia și fiziopatologia secreției de eritropoietină

Producția eritropoietinei. În viața fetală, eritropoietina este produsă preponderent extrarenal, probabil la nivelul ficatului (fetușii anefrici de oaie păstrează o eritropoieză normală).

Sediul producției de eritropoietină. La adult, 90—95% din *Epo* este sintetizată de rinichi și numai 5—10% este produsă extrarenal, în cea mai mare parte de către ficat. Sediul renal al producției de *Epo* a fost demonstrat experimental încă din 1957 de Jacobson: șobolanii uremici prin ablație renală bilaterală au niveluri serice indetectabile de *Epo*, în timp ce șobolanii uremici prin ligatură ureterală bilaterală își păstrează capacitatea de a crește eritropoietinemia la stimul hipoxic.

Ulterior au fost aduse și alte dovezi experimentale: prin perfuzarea rinichiului izolat de iepure cu sînge hipoxic se obține creșterea titrului *Epo* în vena renală (Kuratowska).

La om s-a remarcat o relație invers proporțională între cantitatea parenchimului renal restant și gradul anemiei; binefrectomia premergătoare transplantului renal reduce semnificativ eritropoieza și scade hematocritul.

Din punct de vedere fiziologic se pune întrebarea de ce tocmai rinichiul este sediul senzorului hipoxemiei și al producției *Epo*. Răspunsul se găsește în particularitățile circulatorii și metabolice renale.

În primul rînd, debitul sanguin renal este foarte mare — 20% din debitul cardiac, pentru numai 0,5% din masa corporală; perfuzia țesutului renal (420 ml/100 g.min) este de 8 ori mai mare decît cea a țesutului cerebral (54 ml/100 g.min) și de 5 ori mai mare față de miocard (84 ml/100 g.min) — în condițiile în care extracția de oxigen a rinichiului, deși importantă (10% din consumul bazal al organismului), este de circa 4 ori mai mică față de cea a organelor menționate (diferență arteriovenoasă a O_2: 63 μmol/100 ml pentru rinichi, față de 276 și, respectiv, 267). Consecutiv, cea mai mare parte a masei funcționale renale este menținută la o presiune parțială a O_2 mare, relativ independentă de variațiile fluxului sanguin, reflectînd deci fidel aportul sistemic de oxigen.

În al doilea rînd, presiunea parțială a O_2 la nivel renal este relativ independentă de activitatea metabolică locală, astfel încît concentrația oxigenului în sîngele ce irigă rinichiul oglindește oxigenarea sistemică.

Deoarece fluxul sanguin cortical renal este de circa 5 ori mai mare decît cel medular, localizarea ideală a senzorului modificărilor P_AO_2 pare a fi — în limita cunoștințelor actuale — la nivelul corticalei renale.

Scanned with OKEN Scanner

Populația celulară renală responsabilă de sinteza *Epo* nu a fost identificată cu certitudine:

a) celulele aparatului juxtaglomerular au fost propuse ca sediu al sintezei *Epo* pe baza unor observații experimentale (scăderea numărului de granule secretoare în condiții care stimulează eliberarea acută de eritropoietină — sîngerare acută, hipoxie acută — respectiv hipertrofia aparatului juxtaglomerular legată de poliglobulii secundare, induse prin hipoxemie cronică) și a studiilor cu anticorpi anti-*Epo* marcați. Nu s-au putut stabili, însă, corelații între numărul și volumul granulelor secretoare, P_AO_2 și concentrația serică a *Epo*. Mai mult, modificările aparatului juxtaglomerular ar putea fi determinate de perturbările volemiei, induse de condițiile experimentale;

b) celulele glomerulului ar putea produce *Epo*, deoarece cea mai mare parte a activității eritropoietice a omogenatelor celulare renale rezidă în cortex, iar studiile de imunofluorescență demonstrează concentrarea anticorpilor anti-*Epo* marcați la nivelul glomerulului, preincubarea fragmentelor glomerulare cu anticorpi anti-*Epo* prevenind fixarea.

Cum dimensiunile moleculelor *Epo* permit filtrarea sa glomerulară este de așteptat o aglomerare a anticorpilor antieritropoietină marcați, la nivelul filtrului renal. Mai mult, membrana bazală glomerulară este un sediu comun de fixare a complexelor antigen-anticorp;

c) celulele interstițiale și/sau *nefrocitele tubulare* conțin ARNm necesar sintezei *Epo*, ceea ce le-ar indica drept sediu al producției de eritropoietină, dar condițiile hemodinamice locale ale medularei le plasează pe un loc secundar.

O concluzie definitivă nu a putut fi stabilită.

Sursa extrarenală cea mai importantă a *Epo* pare a fi ficatul. Și în acest caz există contradicții privind celula sintetizatoare: se discută rolul hepatocitului și cel al celulelor Kupffer. De altfel, și alte celule ale sistemului monocitomacrofagic par a fi implicate în producția eritropoietinei (macrofage izolate din diferite viscere, stimulate cu particule de siliciu, sintetizează *Epo*).

Creșteri ale *Epo* au fost remarcate în perioada de regenerare hepatică intensă (după hepatite virale acute, posthepatectomie, în hepatoame) sau în caz de stază hepatică severă, prelungită (pericardita constrictivă). În aceste situații, tabloul hematologic este caracterizat de poliglobulie sau de corectarea anemiei preexistente (de exemplu, ameliorarea anemiei renale la pacienții dializați cu pericardită exsudativă).

Modalitatea de sinteză renală a eritropoietinei a fost diferit interpretată în decursul timpului:

a) ipoteza eritrogeninei afirmă existența unei enzime, *eritrogenina*, care acționează asupra unui substrat plasmatic — *eritropoietinogen* — rezultînd eritropoietină (Gordon). Baza acestei ipoteze este experimentală: extracte mitocondriale din rinichiul hipoxic de șoarece dezvoltă activitate eritropoietică numai după incubare cu plasmă sau ser;

b) ipoteza „prehormonului" (factor renal eritropoietic) susține existența unui prehormon denumit *factor renal eritropoietic*, produs de rinichiul hipoxic și activat în circulație de acțiunea unei enzime plasmatice (Kuratowska).

Ambele ipoteze expuse anterior au la origine imposibilitatea izolării *Epo*, activă eritropoietic, din homogenatele renale. Este meritul lui Goldwasser de a fi demonstrat că în cursul metodologiei de prelucrare a homogenatelor

Scanned with OKEN Scanner

de țesut renal se produce inactivarea *Epo*, inactivare ce poate fi prevenită printr-o prelucrare adecvată a extractelor renale;

c) *ipoteza producerii de eritropoietină intactă* are cei mai mulți aderenți în prezent. Ea susține producerea și eliberarea *Epo* ca atare, de către una din populațiile celulare ale rinichiului, ca răspuns la hipoxie.

Astfel, din supernatantul culturilor de celule renale s-a putut izola *Epo* iar rinichii animalelor hipoxice, menținuți perfuzați *in vitro* cu soluții aproteice, produc eritropoietină activă.

Mai mult, analiza ARNm obținut din celule renale a relevat existența unui fragment ce codifică sinteza *Epo*, iar studiul genei eritropoietinei a demonstrat că glicoproteina este produsă ca atare de celulele sintetizatoare și nu sub forma unui precursor inactiv.

Catabolismul eritropoietinei. Timpul de semicreză al *Epo* în condiții experimentale este de 1—6 ore și de 4—7 ore la om, după administrarea de *Epo-r-U*.

Dispariția *Epo* din circulație s-ar datora:

a) *catabolismului la nivelul măduvei osoase hematoformatoare;* acest mecanism este susținut de observarea unei scăderi rapide a concentrației serice a *Epo* la o zi după stimulul hipoxic tisular și de înregistrarea unor concentrații urinare înalte de eritropoietină la pacienții cu anemii aplastice, concentrații care depășesc nivelurile înregistrate la bolnavi cu anemii de același ordin, dar cu o etiologie diferită.

În cursul tratamentelor cronice cu *Epo-r-U* a anemiei renale, s-a înregistrat, în unele studii, o reducere a T 1/2 și o creștere a volumului de distribuție a preparatului după cîteva săptămîni de terapie, modificări care ar reflecta recrutarea unui număr sporit de situsuri de legare/catabolizare la nivelul măduvei hematoformatoare.

Cu toate acestea, rolul măduvei osoase în catabolismul *Epo* nu este definitiv demonstrat și nici unanim acceptat;

b) *excreției renale;* zilnic se elimină în urină de către omul sănătos 1—4μ *Epo*. Importanța excreției renale a *Epo* pentru definirea concentrației ei serice pare a fi redusă, deoarece *clearance*-ul *Epo* este de numai 0,1—0,7 ml/min;

c) *catabolismului hepatic;* structura glicoproteică a *Epo* ar indica și o posibilă catabolizare hepatică. Nu există însă date în prezent care să-i permită cuantificarea.

Acțiunile eritropoietinei:

a) *Mecanismul biochimic de acțiune al eritropoietinei* este incomplet înțeles.

Deoarece *Epo* are o structură glicoproteică, se presupune că ea ar acționa asupra unor receptori membranari specifici, cu transmiterea ulterioară a informației spre nucleul celular printr-un „mesager secund", ceea ce declanșează sinteza de proteine și răspunsul celular caracteristic. „Mesagerul secund" este diferit de AMPc, probabil de natură proteică.

Cu toate acestea, receptorii membranari nu au putut fi caracterizați pînă în prezent, răspunsul se menține chiar în cazul pretratării cu tripsină a celulelor sensibile la acțiunea *Epo* (procedeu care distruge receptorii membranari) sau chiar după cuplarea *Epo* cu macromolecule. Ca urmare, ar fi posibilă și acțiunea *Epo* prin intermediul unor receptori intracelulari.

Scanned with OKEN Scanner

Secvența evenimentelor declanșate de administrarea *Epo* în culturi celulare este: creșterea inițială a ARN, urmată de mărirea sintezei ADN și ulterior de sinteza proteică mărită. Rezultă că *substratul biochimic al acțiunii eritropoietinei este activarea genelor necesare dezvoltării eritroide.*

b) Celulele țintă ale acțiunii eritropoietinei sînt, în prezent, caracterizate ca urmare a experimentelor efectuate pe diferite sisteme de celule formatoare de colonii în cultură pe metilceluloză (fig. 20).

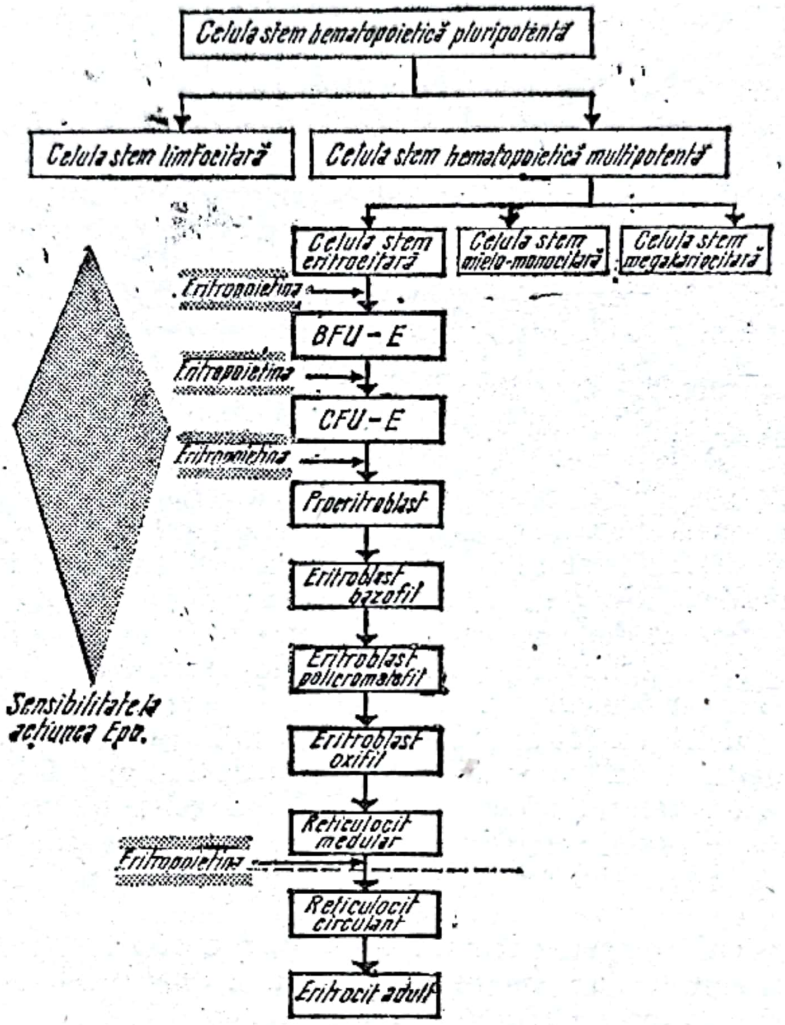


Fig. 20 — Eritropoieza: niveluri de acțiune ale eritropoietinei (după 34, modificat).

— *Celulele stem hematopoietice pluripotente și multipotente* sînt insensibile la acțiunea *Epo*.

— *Celulele stem unipotente eritroide și precursorii eritroizi mai diferențiați (BFU-E, CFU-E)* dovedesc o sensibilitate progresivă la acțiunea *Epo*, direct proporțională cu gradul de diferențiere.

În prezența eritropoietinei se accelerează atît proliferarea, cît și diferențierea acestora spre proeritroblaști.

— *Viteza de maturare a proeritroblaștilor* și a *eritroblaștilor bazofili* apare crescută sub acțiunea *Epo*, consecință a sintezei mai mari de proteine, a pre-

Scanned with OKEN Scanner

luării mai mari de fier și a producției sporite de hemoglobină. Consecutiv, viteza de tranzit medular a precursorilor eritrocitari este crescută.

— Eliberarea *reticulocitelor* din măduva osoasă este mărită după administrarea *Epo*, fenomen care poate exprima fie o creștere a citodiabazei, fie sporirea eritropoiezei medulare.

c) Consecințele acțiunii eritropoietinei sînt:

— mărirea cantității măduvei osoase hematoformatoare active, rezultat direct al proliferării precursorilor seriei roșii;

— micșorarea raportului $\frac{G}{E}$, de la $\frac{3}{1}$ la $\frac{1}{1}$, ca urmare a proliferării și diferențierii crescute a precursorilor eritroizi;

— consum medular sporit de fier, aminoacizi și biocatalizatori;

— apariția, în periferie, a macrocitelor policromatofile, reflectînd timpul redus de tranzit medular și scăderea diviziunilor de maturație tîrzie;

— reticulocitoză în sîngele periferic, exprimînd eritropoieza accelerată;

— creșterea numărului de eritrocite, a hemoglobinei și a hematocritului;

— creșterea numărului de trombocite în sîngele periferic, începînd cu prima săptămînă de administrare.

Reglarea secreției de eritropoietină:

a) Semnalul secreției de eritropoietină este scăderea presiunii parțiale a oxigenului la nivelul țesuturilor (P_TO_2). Relația dintre presiunea oxigenului și compoziția sîngelui a fost raportată pentru prima dată de D. Jourdanet (1863). El a remarcat similitudinea simptomelor produse de anemie, cu acelea ale răului de altitudine și a legat creșterea vîscozității sîngelui locuitorilor la mare înălțime de scăderea presiunii oxigenului în aerul atmosferic.

Ulterior, Viault demonstrează creșterea numărului de eritrocite într-un timp scurt (cîteva săptămîni), ca răspuns la hipoxemia marilor altitudini, urmărindu-și propria hemogramă în cursul unei excursii în Anzi (1890).

Primul model experimental care confirmă reacția hematopoietică la hipoxie, mediată de un factor seric, este creat de Carnot și Deflandre (1906). Modele experimentale ulterioare [perechi de șoareci parabiotici, dintre care unul expus la hipoxie, perechea dezvoltînd policitemie (Reissmann, 1950)] demonstrează indubitabil relația dintre hipoxie, producția de eritropoietină și eritropoieză.

Cantitatea de oxigen eliberată țesuturilor depinde direct proporțional de debitul sanguin tisular, concentrația sanguină a hemoglobinei și de desaturarea periferică în oxigen a hemoglobinei (fig. 21, 22).

Ca urmare, reducerea presiunii parțiale a oxigenului tisular se poate instala într-o multitudine de circumstanțe:

— *scăderea debitului sanguin tisular* este determinată de reducerea debitului cardiac și de modificarea distribuției locale a fluxului sanguin prin perturbarea (dinamică sau organică) raportului dintre vasodilatație și vasoconstricție.

Aceasta explică înregistrarea unor niveluri crescute ale *Epo*, cu policitemie secundară, într-o serie de afecțiuni care interferează cu irigația renală: *diferite forme etiologice de hipertensiune arterială renovasculară* (inclusiv cea prin arterioscleroză), *microinfarcte renale, tumori renale* (Wilms, limfosarcoame), *polichistoză renală, chisturi solitare renale, hidronefroze, criza de rejet a rinichiului transplantat*. De remarcat că gradul deficitului de irigație san-

Scanned with OKEN Scanner

guină renală joacă un rol decisiv în producţia *Epo* deoarece „rezerva" de perfuzie renală este mare, numai reduceri importante ale fluxului sanguin renal (în jur de 75%) vor fi urmate de creşterea eliberării de eritropoietină şi poliglobulie. La reduceri mai mari ale irigaţiei intervine suferinţa hipoxică a celulelor producătoare, rezultînd scăderea eliberării de *Epo;* aceasta explică de ce numai o mică parte a pacienţilor cu suferinţe vasculare renale dezvoltă poliglobulie;

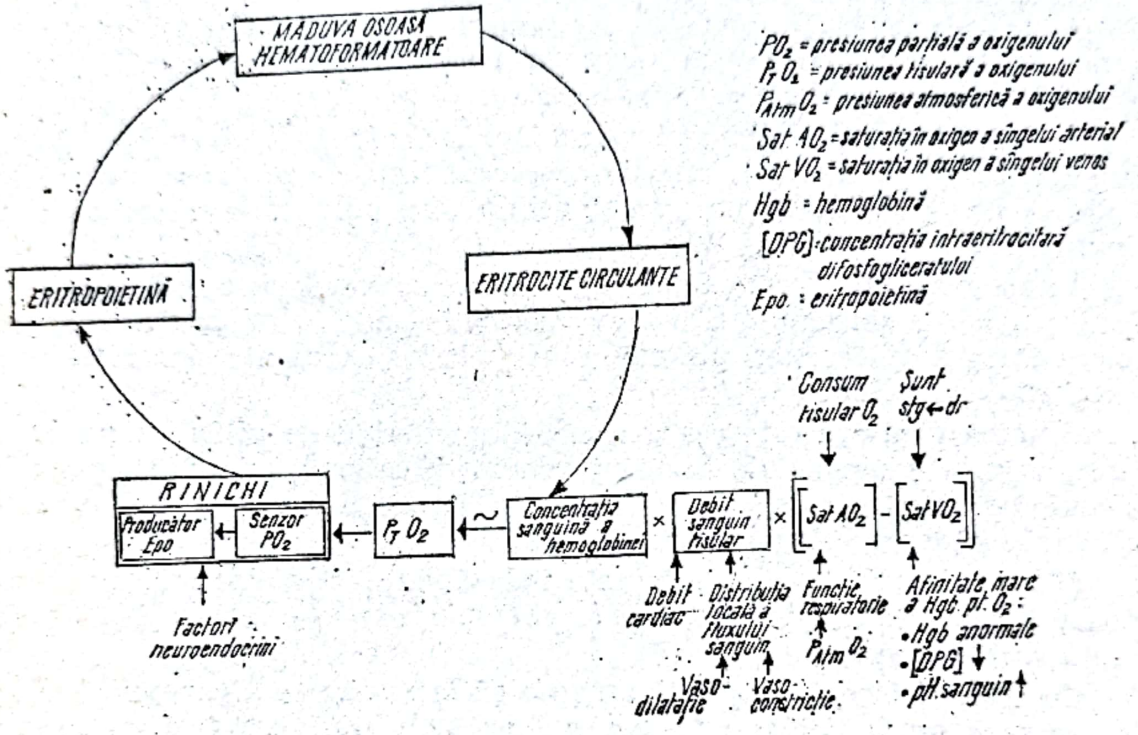


Fig. 21. — Reglarea producţiei de eritropoietină.

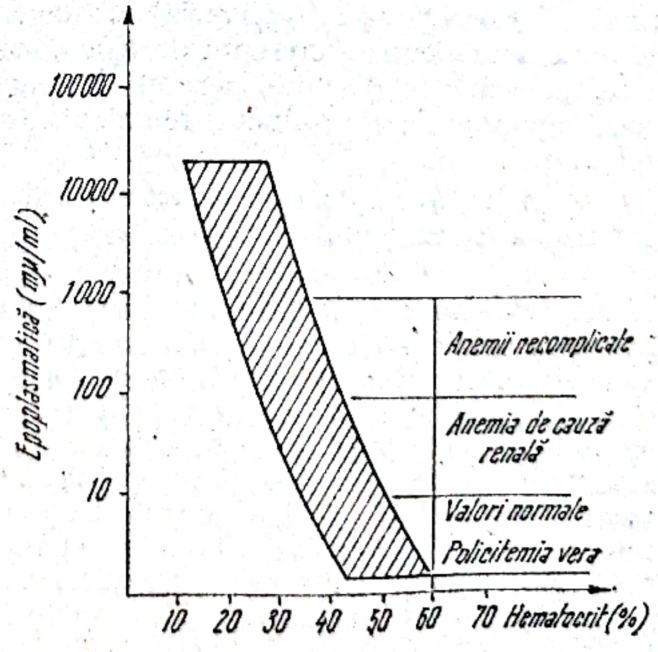


Fig. 22 — Valorile entropoietinei plasmatice în diferite circumstanţe (după *Erslev*).

— *scăderea concentrației hemoglobinei* apare în *anemii*. Diferite tipuri de anemii par a influența diferențiat producția de *Epo*, cele mai înalte niveluri serice întîlnindu-se în cazul anemiilor aplastice (de altfel, *Epo* a fost purificată din urina pacienților cu anemii aplastice);

— *scăderea desaturării periferice a hemoglobinei* poate fi urmarea unei *reduceri a saturării în oxigen a sîngelui arterial*, situație întîlnită în cazul respirării de *aer cu presiune parțială redusă a oxigenului* (de pildă, la altitudini mari) sau în cazul *insuficienței pulmonare*.

Desaturarea periferică redusă apare atunci cînd există un *șunt semnificativ dreapta-stînga* (în *cardiopatiile congenitale)* sau în cazul unei afinități mari a hemoglobinei pentru oxigen *(hemoglobine anormale, reducerea 2,3-difosfogliceratului eritrocitar, pH sanguin alcalin)*.

În sfîrșit, o altă posibilitate este *hipoxia tisulară*. În acest caz, aportul sanguin de O_2 este normal, însă fie consumul tisular este superior aportului *(hipertiroidie)*, fie țesuturile nu pot utiliza oxigenul (toxice metabolice de tipul *sărurilor de cobalt)*.

În toate aceste circumstanțe, senzorul renal va depista reducerea presiunii parțiale a oxigenului tisular, va determina producția sporită de eritropoietină, rezultînd creșteri ale masei eritrocitelor circulante și normalizarea $P_T O_2$ (tabelul XXI).

Situația contrară este cea a pacienților suferind de *policitemia vera*, la care nivelurile sanguine ale *Epo* sînt extrem de scăzute, practic nedecelabile prin metodele actuale de dozare. Analog, la pacienții *politransfuzați*, se înregistrează scăderea eritropoietinemiei.

O altă situație în care *Epo* este redusă este aceea în care producția renală scade datorită reducerii parenchimului renal — anemia din *insuficiența renală cronică*.

Cu alte cuvinte, *eritropoietina participă la realizarea sistemului feedback de reglare a producției de eritrocite în funcție de presiunea parțială tisulară a oxigenului*.

Localizarea intrarenală a senzorului pentru $P_T O_2$, susținută de unele modele experimentale (perfuzia cu sînge hipoxic a rinichilor izolați este urmată de eliberarea crescută de *Epo)*, este în prezent acceptată, deși unele cercetări aduc în discuție și rolul altor zone receptoare (glomus carotidian, zone hipotalamice), producția renală a *Epo* fiind modulată pe calea nervilor splanhnici.

b) Alți factori de reglare au o pondere mai redusă sau variabilă în determinarea nivelului eritropoietinei.

— *Sistemul nervos central* intervine în reglarea producției *Epo*; cercetări efectuate prin metoda „capului izolat", la cîine (Baciu), au evidențiat un răspuns bifazic la hipoxia zonei cefalice: atunci cînd se păstrează inervația zonelor sinocarotidiene, răspunsul eritropoietic este rapid, cu o latență mică, în timp ce atunci cînd se practică denervarea zonelor reflexogene carotidiene, răspunsul hematopoietic este întîrziat (4—5 zile) și poate fi abolit prin splanhnicectomie. Aceste date sugerează că există zone detectoare ale hipoxiei, probabil hipotalamice, care controlează pe calea nervilor splanhnici producția renală de *Epo*. Funcția reglatoare a sistemului nervos central asupra producției de eritropoietină ar putea explica instalarea policitemiei în tumorile cerebrale.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXI

Circumstanţe şi mecanisme ale variaţiei concentraţiei eritropoietinei serice

Eritropoietina crescută	Eritropoietina scăzută
A. *Creşterea producţiei renale a Epo* 1. *Scăderea debitului sanguin renal* — HTA renovasculară (unele forme etiologice) — Microinfarcte renale — Rejet al rinichiului transplantat — Compresii ale vaselor renale prin: • tumori renale • chisturi (polichistoză renală, chist solitar renal) • hidronefroze 2. *Scăderea concentraţiei hemoglobinei sanguine* — Anemii 3. *Scăderea desaturării periferice în O_2 a Hb* — Aer atmosferic cu PO_2 scăzută — Insuficienţă pulmonară — Şunt dr.→stg. (cardiopatii congenitale) — Hemoglobine anormale — Alcaloză sanguină — Scăderea 2,3-difosfogliceratului eritrocitar 4. *Hipoxie tisulară primară* — Hipertiroidie — Administrarea de săruri de cobalt B. *Creşterea producţiei extrarenale a Epo* — Regenarare hepatică intensă după: • hepatite acute • hepatectomie — Tumori hepatice — Stază sanguină hepatică (pericardită constrictivă) — Alte neoplazii: hemangioblastom cerebelos, fibrom uterin, chisturi dermoide ovariene, tumori cerebrale	A. *Reducerea sintezei renale a Epo* — Insuficienţă renală cronică (majoritatea etiologiilor) B. *Supresia sintezei renale a Epo* — Policitemie vera — Perfuzii repetate de sînge integral/masă eritrocitară

— *Prostaglandinele vasodilatatoare* (PGE_2) s-au dovedit a avea o acţiune stimulatoare a eritropoiezei, atît directă — prin activarea precursorilor eritroizi — cît şi indirectă — prin creşterea eliberării *Epo* de către celulele formatoare (indometacinul reduce cantitatea de *Epo* produsă ca răspuns la stimul hipoxic, iar administrarea de acid arahidonic, precursor al PGE_2, o creşte).

Deoarece în multe ţesuturi efectul PG este mediat de activarea adenilatciclazei, rezultînd creşterea AMPc intracelular, este posibil ca şi sinteza sporită de *Epo* prostaglandin-dependentă să aibă acelaşi mecanism.

Scanned with OKEN Scanner

— *Catecholaminele*, prin mecanismul beta-adrenergic, stimulează producția renală de eritrocite, probabil tot prin activarea adenilatciclazei și creșterea AMPc.

— *Hormonii androgeni* ar stimula producția *Epo*, deși în modele experimentale acțiunea lor eritropoietică se manifestă numai în prezența secreției endogene de *Epo*, al cărei efect l-ar potența. Pe de altă parte, este posibil ca hormonii androgeni să stimuleze sinteza de eritropoietină a celulelor producătoare restante, deoarece, în unele studii, răspunsul hematologic la terapia cu androgeni se corelează cu mărirea concentrațiilor *Epo*.

— *Hormonii estrogeni* par a inhiba eritropoieza, cel puțin parțial, prin interferență cu răspunsul populațiilor celulare medulare sensibile la acțiunea stimulatoare a eritropoietinei.

— *Hormonii glucocorticoizi* ar avea un efect stimulator asupra eritropoiezei (neconfirmat de toate cercetările) și aparent independent de producția *Epo*.

— *Hormonii mineralocorticoizi:* în unele cazuri de hiperaldosteronism primar a fost raportată poliglobulie, reversibilă la ablația glandelor suprarenale. Deoarece hiperaldosteronismul determină o creștere a reabsorbției renale de sodiu, ceea ce implică un consum sporit de oxigen al nefrocitelor, este posibil ca în acest caz hipoxia tisulară relativă să fie cauza hiperproducției de eritropoietină.

— *Hormonii tiroidieni* stimulează eritropoieza, efect abolit de ablația renală, ceea ce sugerează un mecanism mediat de *Epo*. Creșterea producției *Epo* ar putea fi determinată de sporirea consumului tisular de oxigen.

— *Hormonul somatotrop* ar putea crește producția *Epo* indirect, consecutiv acțiunii sale anabolizante.

— *Alți factori: sărurile cobaltului* determină mărirea sintezei de *Epo* printr-un mecanism neprecizat, fenomen utilizat în tratamentul anemiei renale (acțiunea eritropoietică a sărurilor de cobalt ar exprima fie efectul metabolic, de blocare a utilizării oxigenului, fie creșterea AMPc în celulele producătoare de eritropoietină).

Dozarea eritropoietinei

Determinările biologice au fost pentru prima dată utilizate de Carnot și Deflandre; ei determinau activitatea *Epo* prin efectul plasmei șoarecilor anemici asupra *numărului de eritrocite* al unor șoareci martor, metodă ce s-a dovedit extrem de imprecisă (timp de aproape jumătate de secol rezultatele lor nu au putut fi confirmate).

Introducerea numărului de reticulocite și, mai ales, a *numărului de reticulocite absolut corectat* (Erslev, 1953) a redus cota de eroare, nepermițînd însă determinări de precizie.

Perfecționarea biodeterminărilor prin: aprecierea *vitezei de încorporare a ^{59}Fe în hemoglobina eritrocitelor* nou formate, *creșterea numărului de colonii tip BFU-E, CFU-E*, creșterea sintezei ARN (prin *încorporarea de ^{3}Histidină*), la șoareci cu policitemie indusă, au permis evaluări mai precise, fără a se putea determina însă nivelurile serice ale eritropoietinei corespunzînd normalului.

Scanned with OKEN Scanner

Determinările radioimunologice (RIA) au fost posibile deîndată ce Miyake, Kung și Goldwasser au purificat *Epo* din urină. Testarea RIA a *Epo* a fost introdusă de Sherwood și Goldwasser (1979). Sensibilitatea metodei (2 mU/ml) a permis pentru prima dată dozarea eritropoietinei în serul persoanelor sănătoase *(valori normale: 15—30 mU/ml; circa 0,01 nM)*. Deși, în general, există concordanță între nivelurile *Epo* determinate prin tehnica RIA și acelea obținute prin testare biologică, uneori valorile RIA sînt mai mari. Această discrepanță s-ar putea explica prin aceea că numai biodeterminarea diferențiază formele *asialo* ale *Epo* (biologic inactive *in vivo)*, în timp ce dozarea RIA poate include și alte fragmente, biologic inactive ale *Epo*.

Eritropoietina-recombinat-umană (Epo-r-U)

Producerea Epo-r-U a parcurs mai multe etape:

a) Izolarea și purificarea Epo umane a fost realizată din 2 550 de litri urină colectată de la pacienți suferind de anemii aplastice, de către Miyake, Kung și Goldwasser (1977). Deși cantitatea obținută a fost extrem de mică ea a permis determinarea structurii primare a moleculei, demararea studiilor de inginerie genetică și dezvoltarea tehnicii de dozare RIA.

b) Obținerea Epo-r-U prin inginerie genetică. Plecînd de la structura primară a unor fragmente ale *Epo* umane, s-a obținut secvența bazelor ce le codifică și, în final, au fost sintetizate două fragmente ale genei *Epo*, care au fost marcate cu ^{32}P.

Cele două fragmente au fost introduse în biblioteca genomică ADN. Coloniile bacteriene care au demonstrat hibridizare cu fragmentele marcate au fost apoi selectate și gena *Epo* clonată.

Deoarece echipamentul enzimatic al bacteriilor nu permite sintetizarea unor molecule complexe glicoproteice, gena *Epo* a fost introdusă în culturi de celule de ovar de hamster chinez. Celulele exprimînd *Epo* au fost izolate și crescute în cultură, obținîndu-se astfel *Epo-r-U* (Brown, Goldwasser și colab., 1984).

c) Testarea Epo-r-U. Epo-r-U produsă de culturile de celule a fost purificată și comparată cu *Epo* umană (izolată din urină) prin metode radioimunologice și biologice, fără a se putea evidenția vreo deosebire. Efectul eritropoietic cert, absența dezvoltării de anticorpi anti-*Epo-r-U* sau a efectelor secundare la animalele de experiență au permis inițierea studiilor umane (1985) și introducerea primului preparat farmaceutic *(Eprex,* Ortho-Cilag).

Farmacologia Epo-r-U

1. **Farmacocinetică.** După injectarea i.v. a 300 U/kilocorp se obțin la 30 de minute nivelurile plasmatice de 6 000—8 000 mU/ml *Epo*.

a) Timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice (T 1/2) variază între 4 și 10 ore; el tinde să scadă în cazul administrării cronice la bolnavii cu insuficiență renală cronică (IRC).

b) Volumul de distribuție aparent al *Epo-r-U* (calculat prin raportul dintre doza administrată și concentrația plasmatică a *Epo* postdoză) este de ordinul 4—11% și tinde să se mărească în caz de administrare cronică.

Scanned with OKEN Scanner

Alungirea timpului de semicreză și expansiunea volumului aparent de distribuție, în condițiile tratamentului cronic cu *Epo-r-U*, ar putea fi determinate de mărirea suprafeței eritroformatoare medulare active, reflectînd și creșterea vitezei de metabolizare.

De asemenea, ambii parametri discutați variază direct proporțional cu doza administrată.

Eliminarea pe cale peritoneală a *Epo-r-U* a fost studiată la pacienți cu IRC, tratați prin dializă peritoneală cronică ambulatorie. *Clearance*-ul ei peritoneal a fost apreciat la 0,12 ml/min.

Eliminarea în cursul hemodializei nu a fost încă precizată.

2. **Farmacodinamie.** Efectul hematopoietic al *Epo-r-U* în anemia de cauză renală apare la 4—7 zile de la administrare (creșterea reticulocitelor) și este maxim la 6—12 săptămîni de la începerea tratamentului. La bolnavii cu anemie de cauză renală este de așteptat o creștere a hemoglobinei de 1 g/lună. Studiile efectuate pînă în prezent permit să se afirme că acțiunea *Epo-r-U* se menține și în tratament cronic, de lungă durată.

Amplitudinea și viteza de instalare a răspunsului eritropoietic sînt direct proporționale cu doza. Doze de 1,5—5 U/kilocorp nu au răsunet hematopoietic, doze de 15 U/kilocorp activează eritropoieza la 75% din pacienții cu IRC, în 22—29 săptămîni, în timp ce dozele de 50, 150, 250 U/kilocorp sînt urmate de creșteri importante ale eritropoiezei la toți pacienții, în intervalul de 4—6 săptămîni.

Acțiunea *Epo-r-U* la pacienți cu IRC mai este influențată de:

a) *gradul anemiei* la inițierea tratamentului: pacienții cu anemie foarte severă (Hb < 6 g/dl) par a necesita doze mai mari de *Epo* pentru inițierea eritropoiezei decît aceia cu anemii moderate (Hb > 8 g/dl);

b) valoarea depozitelor de fier: în cursul primului experiment uman cu doze multiple, eritropoietic active (100, 200, 300 U/kilocorp), de *Epo-r-U* cercetătorii au observat, pe lîngă lipsa reacțiilor adverse, și lipsa efectului hematopoietic. Evaluarea cauzei absenței răspunsului a evidențiat că marea majoritate a subiecților supuși experimentului erau donatori cronici de sînge și, ca atare, aveau un deficit relativ de fier (Fe). Corectarea prin terapie marțială a carenței de fier a fost urmată de restaurarea răspunsului eritropoietic la *Epo-r-U*.

În cursul studiilor ulterioare asupra eficacității preparatului în anemia de cauză renală, s-a constatat că mărirea hemoglobinei este plafonată sau nulă, dacă coexistă un deficit de fier.

De aceea, în cursul tratamentului cu *Epo-r-U.* este necesară urmărirea periodică a metabolismului fierului (sideremie, capacitate totală de legare a transferinei serice, feritina serică), sesizarea unei carențe de Fe necesitînd corectare imediată;

c) deficitul de vitamină B_{12}, respectiv de *acid folic*, poate fi pus în evidență în mod asemănător de tratamentul cu eritropoietină-recombinant;

d) infecțiile, indiferent de localizare, diminuează răspunsul măduvei hematoformatoare la *Epo-r-U*, posibil prin blocarea Fe în sistemul reticuloendotelial;

e) intoxicația cu aluminiu reduce, prin mecanism neprecizat, eficiența tratamentului cu eritropoietină-recombinant la bolnavii cu IRC dializați iterativ;

Scanned with OKEN Scanner

f) hiperparatiroidismul sever și *mielofibroza* sînt alte circumstanțe care ar putea determina reducerea răspunsului hematologic la *Epo-r-U;*

g) apariția anticorpilor anti-eritropoietină-recombinant este o eventualitate teoretic posibilă, dar, pînă în prezent, nu au fost evidențiați astfel de anticorpi la nici unul din pacienții tratați (tabelul XXII).

TABELUL XXII

Factori care modifică răspunsul farmacodinamic Epo-r-U

Rezistența absolută la acțiunea Epo-r-U
a) Anemii severe (Hb < 6 g/dl)
b) Deficite (relative sau absolute) de cofactori ai eritropoiezei:
— fier
— acid folic
— vitamina B_{12}
c) Infecții
d) Intoxicație cu aluminiu
e) Hiperparatiroidism sever
f) Mielofibroză
g) Anticorpi anti-*Epo-r-U*
Rezistența aparentă la acțiunea Epo-r-U
a) Hemoliză
b) Sîngerare

În unele situații — hemolize, sîngerări — eficiența terapiei cu eritropoietină-recombinant este mascată de reducerea duratei de viață a hematiilor. Se poate discuta, în acest caz, despre o *rezistență aparentă* la tratamentul cu *Epo-r-U.*

Ca urmare, toate aceste posibilități se cer evaluate în absența răspunsului hematopoietic în cursul unui tratament cu *Epo-r-U.*

3. **Mod de acțiune.** Eritropoietina-recombinant, administrată în doze farmacologice, acționează asupra celulelor stem unipotente eritroide, proeritroblaștilor și eritroblaștilor bazofili, accelerîndu-le proliferarea și diferențierea. Cercetările efectuate pînă în prezent la pacienți uremici au evidențiat creșterea numărului progenitorilor eritroizi în sîngele periferic (BFU-E); pe măsura corectării anemiei, însă, numărul acestora se normalizează.

Substratul acestei acțiuni este, probabil, activarea eritropoietin-dependentă a materialului genetic care controlează dezvoltarea eritroidă.

În unele studii a fost remarcată și mărirea numărului celulelor stem multipotente (CFU-GEMM) sau mai diferențiate, aparținînd altor serii (granulocitomonocitară — CFU-GM). Mecanismul și semnificația acestei acțiuni nu sînt cunoscute.

De asemenea, a fost înregistrată și creșterea numărului de trombocite începînd cu săptămîna a IV-a de tratament, creștere dependentă de doză și ireversibilă ulterior.

Pînă în prezent nu au fost evidențiate alte efecte, în afara acelora hematopoietice anterior discutate, ale dozelor farmacologice de *Epo-r-U.*

4. **Indicațiile tratamentului cu Epo-r-U** (tabelul XXIII). *a) Anemia din insuficiența renală cronică* constituie principala indicație certă a terapiei cu eritropoietină-recombinant.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul este reversibil la întreruperea administrării, ceea ce atestă o legătură cauzală între *Epo-r-U* și corectarea anemiei, impunînd un tratament îndelungat, cvasicontinuu.

TABELUL XXIII

Indicațiile tratamentului cu Epo-r-U

Indicații certe:
— Anemia din insuficiența renală cronică

Indicații potențiale:
— Anemia prematurilor
— Anemiile din:
- boli inflamatoare cronice (ex. poliartrita reumatoidă)
- boli infecțioase cronice (ex. SIDA)
- neoplazii
- boli hepatice crónice

— Siclemia
— Anemiile aplastice
— Transfuzia autoloagă de sînge, intra/postoperatorie

Urmărirea pînă la 2 ani a pacienților cu anemie renală tratați cronic cu *Epo-r-U* a permis să se afirme că efectul terapeutic se menține în timp.

Față de mijloacele clasice de tratament ale anemiei renale (transfuzii, androgenii de sinteză, inductorii sintezei de eritropoietină), *Epo-r-U* are următoarele avantaje:

— *eficiență certă,* net superioară oricăruia dintre ele, determinată de caracterul patogenic al intervenției terapeutice;

— *securitate în administrare;* comparativ cu transfuziile (risc de: reacții posttransfuzionale, infecții virale, supraîncărcare cu fier, anticorpi citotoxici), cu androgenii de sinteză (virilizare, disfuncții hepatice) sau cu sărurile de cobalt (efecte toxice) are reacții adverse mai reduse și mai controlabile.

— *efect modulabil* prin modificarea gradată a posologiei.

Consecutiv amendării anemiei prin tratamentul cu *Epo-r-U* s-au înregistrat numeroase beneficii la bolnavii cu insuficiență renală (tabelul XXIV).

TABELUL XXIV

Beneficii ale tratamentului cu Epo-r-U în insuficiența renală cronică

1. Întîrzierea apariției simptomelor „uremice"
2. Ameliorarea performanțelor fizice ale pacienților cu IRC:
   — ameliorarea activității cardiace
   — creșterea toleranței la efort
   — ameliorarea capacității maxime de preluare a oxigenului
   — ameliorarea testelor ECG la efort
   — reducerea frecvenței crizelor anginoase
3. Scăderea necesarului de transfuzii în IRC
4. Ameliorarea tulburărilor hemostazei din IRC:
   — corectarea timpului de sîngerare
   — normalizarea adezivității plachetare
5. Ameliorarea statusului psihic al bolnavilor cu IRC

Scanned with OKEN Scanner

b) Alte indicaţii ale tratamentului cu *Epo-r-U* pot fi anticipate, dar nu există o verificare clinică a eficacităţii şi a reacţiilor adverse:

— *anemia prematurilor*, caracterizată printr-un deficit al sintezei de eritropoietină (sinteza hepatică redusă, cea renală încă ineficientă);

— *anemia* din *bolile infecţioase cronice* (SIDA), *bolile inflamatoare cronice* (poliartrita reumatoidă, hepatopatii cronice) sau din *neoplazii* (inclusiv din hemopatiile maligne) ar putea fi ameliorată de dozele farmacologice de *Epo-r-U* care vor completa producţia endogenă de eritropoetină.

În cazul neoplaziilor este posibilă atît amendarea anemiei paraneoplazice, cît şi a celei induse de procedeele terapeutice (chimioterapice antineoplazice, agenţi fizici), ceea ce ar ameliora performanţa programelor antineoplazice;

— *anemia din siclemie:* administrarea *Epo-r-U*, în doze farmacologice, a fost urmată de creşterea concentraţiei hemoglobinei F de la 6 la 15%, cu ameliorare clinică;

— *anemiile aplastice* pot beneficia de stimularea cu *Epo-r-U;*

— *transfuzia autoloagă de sînge* în cursul intervenţiilor chirurgicale; înaintea intervenţiilor chirurgicale anticipabile, se recoltează şi se depozitează sîngele pacientului urmînd ca să-i fie perfuzat intra- şi/sau postoperator, înlăturîndu-se, astfel, riscurile transfuziilor heteroloage; dezavantajul principal al metodei constă în anemia indusă de flebotomiile preoperatorii repetate, dezavantaj care poate fi contracaract prin tratament cu *Epo-r-U* şi fier.

5. **Contraindicaţiile tratamentului cu Epo-r-U.** Pînă în prezent nu au fost identificate contraindicaţii pentru tratamentul cu Epo-r-U.

6. **Efecte adverse. Precauţii în administrare** (tabelul XXV):

a) Reacţii adverse care ţin de medicament sînt de aşteptat, avînd în vedere structura glicoproteică şi modul de obţinere al *Epo-r-U*. Totuşi, incidenţa şi gravitatea lor au fost, în studiile de pînă acum (efectuate la pacienţi cu IRC), reduse.

TABELUL XXV

Efecte adverse posibile ale tratamentului cu Epo-r-U în anemia renală

Efecte adverse determinate de medicament

- Sindromul pseudogripal (10—15%)
- Pruritul şi erupţiile cutanate (10%)
- Edemul Quincke al feţei (0,7%)
- Apariţia de anticorpi *anti-Epo-r-U* (0%)

Efecte adverse determinate de acţiunea farmacodinamică

- Creşterea presiunii arteriale (15—20%)
- Tromboze ale:
  - căilor de acces la vase (10—15%)
  - circuitului extracorporal (10%)
- Crizele convulsive epileptiforme (1,6—4%)
- Dezechilibre metabolice:
  - deficitul funcţional de fier
  - creşterea ureei
  - creşterea potasemiei
  - creşterea fosfatemiei
  - accelerarea evoluţiei IRC (la pacienţii nedializaţi)

Scanned with OKEN Scanner

— *Sindromul pseudogripal* (mialgii, dureri osoase și articulare, frisonete, astenie, curbatură), cu instalare acută după injectarea intravenoasă și evoluție tranzitorie (12—24 de ore), a fost înregistrat la 10—15% din pacienții tratați.

Incidența și intensitatea sa au putut fi controlate prin scăderea cantității de *Epo-r-U* injectate odată și, mai ales, prin reducerea vitezei injectării (se crește timpul de administrare de la 1—2 minute la 5 minute).

— *Pruritul și/sau erupțiile cutanate* au fost raportate la circa 10% din bolnavi, fără a fi însoțite de manifestări sistemice și fără a constitui o problemă clinică. În stadiul inițial de testare a eficacității *Epo-r-U* la voluntari sănătoși, în trei cazuri au apărut erupții cutanate, care s-au reinstalat la readministrarea preparatului după 8 luni, ceea ce sugerează o posibilă reacție de hipersensibilizare.

— *Edemul Quincke* al feței a fost înregistrat la un singur pacient din cei 150 cu IRC tratați (0,7%), fără a se putea certifica rolul etiologic al *Epo-r-U*.

— *Apariția de anticorpi anti-Epo-r-U* nu a fost pînă în prezent remarcată la nici unul din pacienții tratați.

b) Reacții adverse care țin de efectul farmacodinamic al medicamentului. Majoritatea autorilor care au analizat rezultatele terapiei cu *Epo-r-U* consideră că efectele adverse mai frecvente ale preparatului sînt determinate de creșterea bruscă a hemoglobinei și a hematocritului. Ele ar putea fi limitate printr-o posologie adaptată.

— *Creșterea presiunii arteriale* a apărut la 15—20% din bolnavii cu IRC tratați cu *Epo-r-U*, mai frecvent la aceia care erau hipertensivi anterior începerii tratamentului și după creșterea rapidă a hematocritului.

Deoarece pare a exista o legătură între creșterea hematocritului și mărirea valorilor presionale, iar voluntarii sănătoși cărora li se administrează *Epo-r-U* nu dezvoltă creșteri ale presiunii arteriale (PA) și nici modificări ale debitului cardiac sau ale rezistenței periferice, efectul presor nu pare a ține de o acțiune vasomotorie directă a dozelor farmacologice de eritropoietină.

Creșterea PA s-ar putea explica prin:

- *vasoconstricție periferică;* creșterea hematocritului scade hipoxia tisulară, ceea ce anulează stimulul vasodilatator periferic, mărindu-se astfel rezistența periferică;
- *creșterea vîscozității sanguine,* antrenată de mărirea hematocritului.

Analiza profilului hemodinamic al pacienților cu IRC tratați cu *Epo-r-U* a demonstrat într-adevăr creșterea rezistenței periferice și reducerea debitului cardiac, paralel cu mărirea hematocritului.

Ca urmare, tratamentul cu *Epo-r-U* se va prescrie cu prudență pacienților cu hipertensiune arterială dificil de controlat, hemoglobina nu va fi crescută mai mult de 10—12 g/dl și se va urmări constant dinamica presiunii arteriale.

În cazul creșterilor PA:

- se oprește administrarea *Epo* (scăderea Hb este de 0,5 g/săptămînă);
- se administrează de preferință antihipertensive vasodilatatoare (reducerea volemiei este urmată de creșterea vîscozității sanguine și, implicit, de agravarea hipertensiunii arteriale (HTA);
- în controlul HTA determinată de *Epo* poate fi utilă flebotomia.

Scanned with OKEN Scanner

— *Tromboza căii vasculare de abord* (fistulă arteriovenoasă sau șunt Scribner) sau a *circuitului sanguin extracorporal* (în timpul ședinței de dializă) a fost raportată cu o incidență de 10—15% și, respectiv, 10%. Nu există încă unanimitate de păreri asupra rolului cauzal al *Epo-r-U* în apariția acestui efect advers (studiile comparative *Epo-r-U*/placebo au dat rezultate contradictorii, incidența trombozelor căilor de acces pentru rinichiul artificial într-o populație de uremici dializați nu este cert definită).

Tromboza fistulelor (șunturilor) a fost mai des înregistrată la pacienții care aveau aceste căi de acces vascular deja compromise.

Mecanismele trombozelor ar putea fi:

- ameliorarea tulburărilor de coagulare caracteristice uremiei, secundar normalizării hematocritului;
- creșterea vîscozității sanguine;
- trombocitoza, remarcată relativ frecvent după inițierea terapiei cu *Epo*.

Pînă la clarificarea incidenței reale și a mecanismului acestui efect advers, sînt recomandate următoarele precauții la bolnavii cu IRC dializați iterativ sub tratament cu *Epo-r-U:*

- evaluarea repetată a stării căilor de abord vascular (examen clinic, doppler, arteriografie);
- în cazul pacienților cu funcționare deficitară a căilor de angioacces, *Epo-r-U* se va prescrie cu prudență și se va lua în discuție administrarea profilactică de antiadezivo-agregante (acid acetilsalicilic, 100 mg/zi) sau de anticoagulante orale (raportul risc/beneficiu al acidului acetilsalicilic nu este precis definit în uremia depășită);
- trombozarea frecventă a circuitului extracorporal poate fi prevenită prin creșterea dozelor de heparină.

— *Crizele convulsive* de tip „grand *mal*" au o incidență de 1,6—4% la bolnavii cu uremie depășită prin hemodializă tratați cu *Epo-r-U*. Într-un studiu privind crizele epileptiforme într-o populație de bolnavi dializați cronic, incidența acestora a fost de 6%; pe de altă parte, nu au fost realizate încă studii comparative controlate care să determine rolul tratamentului cu *Epo-r-U* în modificarea frecvenței crizelor convulsive la bolnavii uremici dializați. Ca urmare, nu se poate afirma cu certitudine, în prezent, că relația dintre terapia cu *Epo-r-U* și crizele convulsive este cauzală.

Mecanismele acestui efect advers ar fi:

- *creșterea rapidă a presiunii arteriale*, analog tulburărilor întîlnite în encefalopatia hipertensivă, dar crizele epileptiforme au fost întîlnite în prezența unor presiuni arteriale medii oscilînd între 120 și 180 mmHg;
- *modificări ale hemodinamicii intracerebrale* consecutive normalizării hematocritului (majoritatea bolnavilor la care s-a înregistrat acest efect advers au dezvoltat convulsii după ce hemoglobina a atins 9—10 g/dl) și, deci, creșterii vîscozității sanguine. Mai mult, mulți dintre cei care au făcut convulsii aveau semne pronunțate ale arteriosclerozei și mai făcuseră asemenea crize anterior tratamentului cu *Epo-r-U*.

Măsurile ce decurg din posibilitatea apariției unor crize convulsive sub tratament cu *Epo-r-U* sînt:

- prudență în prescrierea *Epo-r-U* pacienților cu semne pronunțate de arterioscleroză (dozele vor fi individualizate, încît să se obțină o creștere lentă a hemoglobinei);

Scanned with OKEN Scanner

● creşterea dozelor de anticonvulsivante la acei pacienţi care au făcut crize convulsive anterior tratamentului cu *Epo-r-U*.

— *Dezechilibrele metabolice* au fost raportate cu o frecvenţă variabilă.

● *Metabolismul fierului*. Consecutiv stimulării eritropoiezei apare un consum medular crescut de fier, ceea ce poate induce un deficit, relativ sau absolut, în acest oligoelement, rezultînd diminuarea efectului terapeutic al *Epo-r-U*.

Ca urmare, se recomandă: monitorizarea statusului fierului (sideremie, feritină serică) şi terapie marţială deîndată ce se constată carenţe.

● La bolnavii cu IRC (îndeosebi la cei dializaţi) au fost remarcate creşteri ale *ureei serice, potasemiei* şi ale *fosfatemiei*, creşteri care au fost interpretate ca reflectînd:

● *volumul mai mare de eritrocite distruse;* stimularea MO prin *Epo-r-U* are drept rezultat o creştere a numărului de eritrocite produse; în acelaşi timp, însă, distrucţia hematiilor este mărită din cauză că durata lor de viaţă se menţine scăzută în mediul uremic, rezultînd o cantitate mai mare de produşi catabolici (potasiu, fosfaţi, aminoacizi, uree etc.);

● *reducerea eficienţei dializei*, în primul rînd prin *scăderea clearance-ului dializorului* (creşterea hematocritului antrenează reducerea fluxului plasmatic în dializor) şi, în al doilea rînd, prin funcţionarea deficitară a căilor de abord vascular (vezi mai sus).

Deşi reducerea eficienţei dializei poate fi uşor anticipată pe baza acestor două considerente, cercetările întreprinse au avut rezultate contradictorii: în unele situaţii se raportează reducerea *clearance*-ului dializoarelor, în timp ce în altele nu sînt înregistrate modificări ale eficienţei dializei.

În cazul bolnavilor cu IRC nedializaţi se ridică probleme analoage: creşterea hematocritului reduce fluxul plasmatic renal (cînd hematocritul creşte de la 20 la 40%, fluxul plasmatic renal se reduce cu 25%) şi poate determina scăderea eficienţei epurării renale. În plus, la această categorie de pacienţi intră în discuţie şi posibilitatea accelerării degradării funcţionale în timp, deci a grăbirii progresiei IRC.

În insuficienţa renală experimentală (şobolani nefrectomizaţi 5/6) viteza reducerii CL_{cr} este accelerată, proteinuria este mai mare, iar semnele IRC apar mai repede, în lotul acelora trataţi cronic cu *Epo*, faţă de un lot martor.

Aceste observaţii nu au fost confirmate încă la om.

● *Ameliorarea stării generale* a pacienţilor trataţi cu *Epo-r-U* (creşterea apetitului conducînd la dieta inadecvată, mărirea capacităţii de efort şi a activităţii fizice); unele studii au evidenţiat la bolnavii cu IRC (dializaţi sau nu) creşteri ale greutăţii corporale (masa musculară) şi ale potasiului total din organism, în absenţa unor perturbări ale cineticii ureei, modificări care pot fi atribuite unui efect anabolic indirect (efort fizic mărit, aport alimentar sporit).

Contracararea acestor dezechilibre metabolice se poate realiza prin:

● controlul repetat al dietei pacienţilor trataţi cu *Epo-r-U;*

● urmărirea curbei ponderale;

● monitorizarea potasemiei, fosfatemiei, ureei serice şi creatininemiei în cursul terapiei cu *Epo;*

● mărirea suprafeţei dializoarelor şi/sau a numărului de ore de dializă/săptămînă.

Scanned with OKEN Scanner

Siguranța în administrarea *Epo-r-U* la femei gravide în cursul perioadei de lactație și efectul asupra fertilității nu au fost verificate.

Deși nu există date certe asupra interacțiunilor *Epo-r-U* cu alte medicamente, în cursul experimentării clinice a fost observată o creștere importantă și rapidă a hemoglobinei și a hematocritului după administrarea simultană de eritropoietină-recombinant și de factori necesari eritropoiezei (fier, acid folic, vitamină B_{12}), la pacienții anemici care aveau deficite în acești factori. În aceste stiuații, creșterea mai rapidă decît era de anticipat a hemoglobinei și a hematocritului a fost cauza unor incidente mai frecvente.

Din înșiruirea observațiilor privind efectele adverse ale tratamentului cu *Epo-r-U* în anemia renală rezultă o serie de precauții în administrare (tabelul XXVI).

TABELUL XXVI

Circumstanțe care impun precauții în prescrierea Epo-r-U

— Reacții alergice anterioare
— Hipertensiune arterială dificil de controlat, anterioară tratamentului cu *Epo-r-U*
— Disfuncții ale căilor de abord vascular pentru hemodializă
— Crize convulsive în antecedente
— Arterioscleroză avansată
— Necomplianță la dieta prescrisă
— Asocierea cu alte medicamente care stimulează eritropoieza

7. **Farmacoterapie.** — *Obiectivul terapeutic* constă în atingerea unei hemoglobine de 10—12 g/dl (hematocrit 30—35%). Valori mai mari ale hemoglobinei nu aduc avantaje clinice, iar reacțiile adverse se înmulțesc.

— *Posologia.* Doza inițială recomandată este de 50 U/kilocorp de 3 ori pe săptămînă.

— *Modificarea dozei inițiale* se face în funcție de rapiditatea cu care se dorește să se corecteze anemia și de valorile inițiale ale hemoglobinei.

Mărirea dozei se face cu 25 U/kilocorp × 3/săptămînă din patru în patru săptămîni, fără a se depăși 200 U/kilocorp × 3/săptămînă.

Deoarece efectele adverse sînt mai numeroase atunci cînd creșterea numărului de eritrocite este rapidă, se va urmări o creștere de 1 g/lună a hemoglobinei (creșterea dozei se face numai dacă este înregistrat un ritm de mărire a hemoglobinei inferior la 1 g/lună).

Majoritatea observațiilor sugerează că bolnavii cu anemii severe ($H_b <$ < 6 g/dl) la începutul tratamentului necesită doze mai mari decît cei care au anemii moderate.

— *Doza de întreținere* este de 100—300 U/kilocorp/săptămînă, administrate în trei prize egale. Ea se stabilește, de asemenea, prin monitorizare lunară a nivelului hemoglobinei.

— *Durata tratamentului.* Odată început, tratamentul cu *Epo-r-U* trebuie continuat permanent (la întrerupere, anemia reapare). Oprirea administrării se recomandă în cazul:

— creșterii producției endogene de eritropoietină (transplant renal);
— apariției unor efecte adverse severe.

Scanned with OKEN Scanner

În aceste situații, după întreruperea *Epo-r-U*, hemoglobina scade cu 0,5 g/dl pe săptămînă.

— *Calea de administrare. Epo-r-U* se administrează de elecție *intravenos în „bolus"* (1-2 minute). La pacienții care prezintă sindrom pseudogripal după injectare, se recomandă administrarea lentă (5 minute). Nu se administrează în perfuzie!

Bolnavilor cu IRC hemodializați *Epo-r-U* le va fi administrată de preferință după ședința de dializă.

A fost încercată și *injectarea subcutanată* — situație în care absorbția este mult mai întîrziată — sau *intraperitoneală* (la pacienți tratați prin dializă peritoneală), situație în care absorbția este limitată.

8. **Mod de prezentare.** Preparatul comercial (Eprex, Orthocilag) este condiționat în fiole de 1 ml care conțin:

— Eritropoietină-recombinant-umană.... 4 000 U/ml (33,6 μg/ml)
— Albumină umană ..... 2,5 mg/ml
— Sodiu ..... 160 mg/ml
— Clor..... 100 mg/ml
— Citrat ..... 20 mg/ml

Soluția trebuie să fie incoloră și fără precipitate.

Bibliografie

BELLINGHAM A.J., WEATHERALL D.I — Erythropoiesis, the red cell and anaemia, în: Oxford Textbook of Medicine, Weatherall D.J., Ledingham J. G. G., Warrill D.A. (red.), ed. I, p. 19.1—19.15, Oxford University Press, 1984.

BERCEANU ȘT. — Hematopoieza, în: Hematologie clinică, Berceanu Șt. (red.), p. 29—42, Edit. Medicală, București, 1977.

BOELAERT I. — r-Hu-Epo pharmacokinetis in CAPD patients. Comparation of the i.v., s.c. and i.p. routes, în: Abstracts of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988, p. 202.

BROWNE J. — Erythropoietin: Historical Perspective and Biotechnology, în: Highlights from the First International Symposium on Recombinant Human Erythropoietin, p. 4—5, 1988.

BRUNATI C. și colab. — In vitro and in vivo Burst Forming Units Erythroid (BFU-E) response to Recombinant Erythropoietin, în: Abstracts of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988, p. 203.

BUNN F.H. — Pathophysiology of the anaemias, în: Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald E., Isselbacher K., Petersdorf R., Wilson J., Martin J., Fauci A. (red.), ed. a XI-a, p. 1 489—1 490, McGraw-Hill Book Company, 1987.

CASATI ST. și colab. — Br. Med. J., 1987, 295, 1 017—1 020.

COTES MARY — Br. Med. J., 1988, 296, 6 625, 805—806.

DESCHODT G. și colab. — Changes on Cardiac Output (CO) Blood Pressure (BP) and Peripheral Resistance (TPR) Following Treatment of Anaemia by Recombinant Human Erythropoietin (r-HEPO), în: Abstracts of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988, p. 205.

DHAENE M. și colab. — Correction of Anemia with Recombinant Human Erythropoietin (r-Hu-EPO): Effects on Dialyzer Clearances and Heparin Requirements, în: Abstracts of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988, p. 205.

DRÜEKE T. — Erythropoietin Treatment: Predictable Patient Management, în: Highlights of the First International Symposium on Recombinant Human Erythropoietin, 1988, p. 12—13.

Scanned with OKEN Scanner

EDMUNDS M. și colab. — Epileptiform Convulsions Associated with r-Hu-EPO Treatment in Haemodialysis Patients, în: Abstracte of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988, p. 206.
ERSLEV A.J. — Production of erythrocytes, în: Hematology, Williams W.J., Beutller E., Erslev A., Lichtman M. (red.), ed. a III-a, p. 129—365—376, McGraw-Hill Book Company, New York, 1983.
ERSLEV A. — New Engl. J. Med., 1987, 316, 2, 101—103.
ESCHBACH J.W. și colab. — New Engl. J. Med., 316, 2, 73—78.
FU-KUEN LIN și colab. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1985, 82, 7 580—7 584.
GRAF H. — Erythropoietin and improvement in Exercise Tolerance and Work Activity, în: Highlights of The First International Symposium on Recombinant Human Erythropoietin, p. 17, 1988.
GRETZ N. și colab. — Does Erythropoietin Promote a Loss of Renal Functions?, în: Abstracts of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988, p. 207.
KOURLISKY PH., GACHELIN G. — La recherche, 1984, 15, 155, 631—641.
LANGERHORT B.L. — Autologous Transfusions, în: Highlights of the First International Symposium on Recombinant Human Erythropoietin, p. 20—21, 1988.
MAYER G. și colab. — Haemodynamic parameters and Blood Viscosity in the Pathogenesis of Erythropoietin Treatment related Hypertension, în: Abstracts of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988, p. 212.
MOIA M. și colab. — Lancet, 1987, 1 227—1 229.
MUIRHEAD N. și colab. — Recombinant Human Erythropoietin (r-Hu-Epo) in the Anemia of CRF: A Pharmacokinetic Study, în: Abstracts of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988, p. 212.
POWELL J.S., ADAMSON J.W. — Hematopoiesis and the Kidney, în: The Kidney: Physiology and Physiopathology, Seldin D.W., Giebssch (red.), Raven Press, 1985.
RUESENBERRY P.J. — Hematopoietic stem cells, în: Hematology, Williams W.J., Beutler E., Erslev A. (red.), ed. a III-a, p. 129—138, McGraw-Hill Book Company, New York, 1983.
RUDNICK S. — The Future of Erythropoietin: A Range of Potentional Indications, în: Highlights of the First International Symposium on Recombinant Human Erythropoietin, 1988, p. 22—23.
STOCKENHUBER F. și colab. — Recombinant Human Erythropoietin (r-Hu-Epo) Activates a Broad Spectrum of Haematopoietic Stem Cells, în: Abstracts of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988, p. 205.
TEODORESCU-EXARCU I., BADIU G. și colab. — Reglarea eritropoiezei, în: Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii — sistemul sanguin, Teodorescu-Exarcu I. (red.), p. 205—217, Edit. Medicală, București, 1984.
URSEA N. — Progrese recente în medicina internă, Păun R. (red.), p. 81—108, Edit. Medicală, București, 1969.
URSEA N. — Fiziopatologia IRC, în: Fiziopatologia excreției, Teodorescu-Exarcu I. (red.), p. 378—429, Edit. Medicală, București, 1980.
WIKSTRÖM B., SALOMONSON T., GRAHNEN A., DANIELSON B.G. — Pharmacokinetics of Recombinant Human Erythropoietin in Haemodialysis Patients, în: Abstracts of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988, p. 217.
ZEHNTER C. — Erythropoietin Treatment: Influence of Haemoglobin Concentration on Dialyzer Clearances in Haemodialysed Patients, în: Abstracts of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988.
ZEHNTER A. și colab. — Anabolic Effects of Erythropoietins in ESRD Patients, în: Abstracts of the XXV-th Congress of EDTA-ERA, Madrid, 1988, p. 218.
* * * — Recombinant human erythropoietin and anaemia of chronic renal failure, Chem. Monogr. Cilag.
* * * — Recent advances in the treatment and prevention of anaemia.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE PNEUMOFTIZIOLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

MICOBACTERIOZELE PULMONARE NETUBERCULOASE

C. ANASTASATU

În ultimele decenii, mai ales în țările în care tuberculoza a scăzut foarte mult, patologia pulmonară s-a îmbogățit cu un capitol fascinant sub aspectul implicațiilor sale clinico-epidemiologice — capitolul micobacteriilor și al micobacteriozelor netuberculoase.

Istoric. Nomenclatură

Deși Pinner a atras atenția încă din 1935 asupra patogenității unor specii de micobacterii (m.) sau bacili „paratuberculoși", primele micobacterioze pulmonare cu bacili denumiți „atipici" sau galbeni *(yellow bacilli)* — respectiv micobacterii netuberculoase — au fost semnalate abia în 1951 de către Polak și Buhler, urmați în scurt timp, de tot mai numeroase și mai interesante cercetări;

Denumirea exactă a acestor noi entități nosologice nu s-a stabilit încă, agentul lor patogen bucurîndu-se de multiple denumiri, cum sînt cele de micobacterii *atipice*, de fapt foarte tipice pentru specia lor; m. *anonime* — de fapt toate botezate, unele chiar cu mai multe denumiri; m. *neclasificate* — de fapt sistematizate în numeroase clasificări; m. *oportuniste* — denumire folosită de autorii englezi în sensul unei patogenități numai în anumite condiții (Selkon); m. *pseudotuberculoase* sau *tuberculoide* (Toplay — Wilson, 1975), nume de circulație foarte limitată; MOTT (prescurtare de la *mycobacteria other than tubercle bacilli*) — neadoptată pe plan larg; mai recent, chiar denumirea de micobacterii *nyrocine*, derivată de la genul *Nyrocinae* de „rațe plonjante", cu care micobacteriile, în căutarea unui nume potrivit, ar avea similitudini de viață (trăiesc la interfețele apă-aer, „plonjează" în țesuturile umane etc.) (J. M. Grange, 1989).

Denumirea care tinde să se încetățenească tot mai mult în rîndul pneumoftiziologilor, și pe care am adoptat-o și noi, este cea de micobacterii *netuberculoase*, deși și ea este criticată de microbiologii puriști, care nu găsesc justificat să se ia ca punct de referință *mycobacterium tuberculosis*, considerat o specie de micobacterie ca toate celelalte.

Eticheta de *micobacterioze* (dată de Penso, în 1959), completată cu atributul *netuberculoase*, s-a impus de la sine.

Caracteristici. Clasificare

Deși micobacteriile netuberculoase patogene pentru om au unele caractere morfologice, tinctoriale, antigenice etc., similare cu cele ale micobacteriei tuberculoase, ele se deosebesc totuși de aceasta printr-o serie de

caractere proprii, diferențiale, cum sînt creșterea în colonii pigmentate (cromogenii) și răspuns negativ la testul niacinei (testul Konno), cultivabilitatea pe medii simple la 20° sau 45°, în timp scurt de 2-5 zile, catalazopozitivitatea, rezistența nativă la INH, la PAS, TB_1 ș.a.

Fiind apatogene pentru cobai, patogenitatea lor se determină (în laborator) pe șoareci sau hamsteri, care fac micobacterioze experimentale.

În afară de caracterele generale sus menționate, m.netuberculoase prezintă un număr mare de caracteristici de detaliu, pe baza cărora sînt identificate sau tipizate în laboratoarele de specialitate (Tsukamura).

Schema adansoniană de tipizare include, de exemplu, 47 de caracteristici, prezente în combinații diferite, a căror prelucrare necesită ajutorul computerului. Se folosesc mai nou și testarea cu sensitine din m. tuberculoase (atipice) a animalelor inoculate cu tulpina cercetată (Magnusson), imunodifuziunea — precipitare sau imunoelectroforeză (Noslin), aglutinarea bacteriană (Schaefer), fixarea complementului, imunofluorescența (Tacquet) ș.a. Se ține seama și de spectrul de sensibilitate (sau rezistență) la tuberculostatice (H.Masai, 1979).

Fără a intra în detalii care țin de competența micobacteriologului, menționăm doar că pentru uzul curent tipizarea se poate baza și pe un număr mai limitat de caracteristici, de exemplu, pe 6 caractere principale biochimice și enzimatice, folosite în laboratorul Institutului de Ftiziologie (V. Bogdănescu, 1965) și anume: testul Konno negativ, reducția nitraților (în nitriți), activitatea catalazică forte, hidroliza Tween (20, 40, 60), reducția teluritului și pigmentația, după o oră, la lumină. Sînt în uz și alte scheme similare (Atwell, 1960; Tsukamura, 1973 ș.a.).

Identificarea exactă a speciei implică teste mai elaborate.

Multitudinea speciilor existente de m. netuberculoase au impus, firește, o clasificare a lor. Cea dintîi clasificare devenită clasică, dar în același timp depășită în prezent, este aceea a lui Runyon (1956) care distinge patru grupe diferențiate după pigmentația și viteza de creștere a germenilor:

I● *fotocromogeni:* se pigmentează la lumină, cu colonii mai netede decît cele date de *m. tuberculosis*, cu patogenitate netă;

II● *scotocromogeni:* se pigmentează galben-portocaliu atît la lumină cît și la întuneric, cu colonii netede, cu patogenitate redusă;

III● *non-fotocromogeni* (tip Battey): nu se pigmentează, cu creșterea lentă în colonii netede, cu patogenitate netă, ulterior identificați cu tipul (complexul) avium;

IV● m.netuberculoase cu creștere rapidă (*rapid growers*), în 2-5 zile, de regulă nepigmentate, în general saprofite.

Ulterior s-au adăugat o serie de alte clasificări, care au introdus în aceste categorii speciile propriu-zise de m.netuberculoase, pe măsura descoperirii lor, sau au creat categorii noi pentru speciile care nu încăpeau în categoriile lui Runyon.

Sînt de menționat: clasificarea lui Marks în șapte grupe, bazată pe caracterele culturale, ulterior lărgită la 15 grupe (Marks, 1976); clasificarea lui Käppler (1968); clasifiarea lui Selkon, pe baza a șase caractere principale (cu 11 specii); clasificarea lui Cook și colab. (1971); clasificarea italiană a lui Lucchesi (1971) cu 18 specii și variante; unele clasificări serologice pe bază de serotipaj (Schaefer, 1969) ș.a.

Scanned with OKEN Scanner

Mai recent Runyon (1974), renunțînd la clasificarea inițială, care nu mai permitea încadrarea corectă a noilor specii descoperite, propune clasificarea micobacteriilor, în general, în două categorii: *nepatogene* pentru om, care fiind prea multe nici nu necesită identificarea speciei, și *patogene* pentru om, desemnate fiecare cu denumirea pe care o are, fără o clasificare propriu-zisă devenită — după el — inutilă. Între m.patogene (inclusiv *tuberculosis* și *leprae*) după Comisia internațională de sistematică bacteriologică intră 10 specii principale: m.leprae, m.ulcerans, m.tuberculosis (complex), m.Kansasii, m.marinum, m.Simiae, m.Szulgai, m.avium-scrofulaceum (complex), m.Xenopii, m.fortuitum (complex) (Runyon, 1974).

La acestea s-au mai adăugat și altele. În lista de specii micobacteriene aprobate de Comisia internațională de bacteriologie și imunologie figurează 40 de specii, din care 16 patogene pentru om (inclusiv m.tuberculosis cu variantele sale).

Menționăm și clasificarea mai recentă a lui Tsukamura (1980), care cuprinde 38 de specii, grupate în două clase și patru subclase, după caracteristici de creștere; idem, clasificarea similară anterioară a lui Saito (1976).

În „listele aprobate de nume bacteriene din 1980" (ultima în circulație) se includ 41 de denumiri de micobacterii în general, din care cel puțin 15 patogene pentru om (cele „atipice" numite și „potențial patogene"), și anume:

A. *Micobacterii obligat patogene:*
— micobacterium leprae;
— micobacterii tuberculoase (tuberculosis, bovis, africanum).

B. *Micobacterii potențial patogene:*
— cu creșterea lentă: m. Kansasii, m.marinum, m.Simiae, m.scrofulaceum, m.Xenopii, m.Szulgai, m.avium, m.intracellulare, m.ulcerans;
— cu creșterea rapidă: m.fortuitum, m.chelonei (Seerman, 1980; Käppler, 1982).

Speciile „potențial patogene" pot fi considerate ca m.netuberculoase patogene pentru om în anumite condiții, fiecare dînd naștere — cum vom vedea — la aspecte clinice mai mult sau mai puțin caracteristice. Lista lor nu este încă definită, cercetările de identificare a unor noi specii patogene fiind în desfășurare.

Natura și interesul micobacteriilor netuberculoase

Ce sînt și ce importanță au aceste micobacterii care vin să lărgească și să complexeze atît de mult problema tuberculozelor clasice, destul de complexe și nerezolvate?

La un moment dat s-a considerat că micobacteriile netuberculoase sau atipice, cum li se mai spune încă, ar fi derivate din micobacterii tuberculoase (tipice), modificate sub influența de durată a tuberculostaticelor (Kogramanov, 1972; Nasta, Bogdănescu ș.a.). Pledau, în acest sens, atît asemănările existente, cît și faptul că micobacteriile în cauză au devenit mai frecvente în era chimioterapiei și că se întîlnesc mai ales la bolnavii de tuberculoză negativați sau în asociație cu m. tuberculosis, în condiții care ar putea să sugereze eventuale transformări.

În sensul aceleiași „teorii mutaționiste" sau transformiste, s-a apreciat că și unele micobacterii saprofite ar putea, prin adaptare la viață parazitară

în organismul uman, să se transforme în micobacterii patogene netuberculoase (Compagne, 1964).

Gernez-Rieux consideră m.atipice (netuberculoase) ca un fel de „germeni de releu", în sensul de forme intermediare sau de „legătură" între m. saprofite şi m.tuberculosis.

Împotriva acestor ipoteze pledează faptul că micobacteriile netuberculoase se găsesc curent şi în mediul extern, în condiţii care nu au nimic de a face cu chimioterapia antituberculoasă şi cu factorii posibili transformatori din organismul uman.

Existenţa relativ frecventă a unor infecţii mixte, concomitent cu micobacterii tuberculoase şi netuberculoase, a fost explicată şi ea nu prin transformarea unora într-altele, ci prin selecţionarea progresivă a micobacteriilor netuberculoase (atipice) în baza rezistenţei lor native la chimioterapicele curente (Guillermand, 1970) sau prin „suprainfecţii" nesemnificative patologic cu m.netuberculoase, cu un risc evaluat în Japonia la 0,08 (Tsukamura, 1973 şi 1976).

În prezent, toţi autorii sînt de opinia că, în ciuda unor frapante asemănări cu m.tuberculosis, micobacteriile netuberculoase reprezintă specii diferite de acestea, capabile să dea la om infecţii şi îmbolnăviri care nu au nici o legătură cu tuberculoza.

Interesul clinic şi epidemiologic actual derivă desigur şi din acest fapt, dar în primul rînd din constatarea că infecţiile cu micobacterii netuberculoase se interferează — cum o să vedem — pe plan clinic şi imuno-epidemiologic cu infecţiile şi îmbolnăvirile tuberculoase propriu-zise, creînd situaţii complexe în dinamica endemiei tuberculoase din teren.

Sursele şi mecanismul de infecţie

O **sursă** posibilă de infecţie cu m. netuberculoase este omul purtător de asemenea germeni. Lipsa, în general, a infecţiilor şi îmbolnăvirilor intrafamiliale cu m.netuberculoase arată însă că sursele **umane** nu joacă un rol epidemiologic evident (Chapman, 1962).

Mai importante apar sursele **extraumane** de infecţie din mediul ambiant, cum sînt: animale infectate — taurine, porcine (0,25%), equine, cîini, pisici (m. intracellulare), peşti (Kovacs, 1966), păsări de curte (m. avium serotipul II), porumbei (Svrcek, 1966), păsări sălbatice (corvidaee), păsări de mare (m. Xenopii), vrăbii, broaşte (Meissner, 1977); diverse alimente — lapte sau produse lactate (Chapman, 1970; Kantor, 1976), brînză etc; unele zone infectate de ape, sol sau reziduuri.

S-au găsit, de exemplu, m. netuberculoase (atipice) de tip fotocromogeni (specia *balnei* sau *marinum*) într-un bazin de înot din Norvegia, micobacterii generatoare ale „granulomului de bazin de înot" *(swiming granulome)* (Eilertsen); de asemenea, în piscinele din nordul Franţei (*m. aquae* şi *m. avium*), în bazinele de pe litoral cu apă de mare. În ape reziduale, noroaie, în staţii de epurare, ca şi în apele de robinet (*m. Xenopii*, m. *Kansasii*) (Mc. Swiggen, 1974; Engel, 1980), s-au găsit în plus m. Kansasii (Tacquet, 1967; Kubica, 1961). În ape fluviale, ape curgătoare (Wendt, 1980) şi ape stagnante s-au izolat *m. avium, aquae, fortuitum, vaccae, borstelense, te-*

Scanned with OKEN Scanner

rrae, phlei ş.a. (Viallier, 1970). În S.U.A. s-au găsit surse importante de m. netuberculoase (atipice) în apele oceanice, în 44% din probele de apă de suprafaţă (*m. intracellulare, scrofulaceum, gordonae, terrae*) (Graft, 1980; George, 1980); idem, în apele de băut, mai ales din preajma animalelor (Sarch Goslee, 1976).

Solul constituie şi el sursă de m. netuberculoase, în special *m. scrofulaceum, m. intracellulare* ş.a. (Wolinski şi colab., 1965). Solul, care conţine depozite de hidrocarburi subterane (petrolifere), ar fi — după Brown (1967) — „un rezervor de micobacterii atipice patogene" încă insuficient explorat. La Institutul Pasteur din Lille s-au izolat micobacterii netuberculoase din eşantioane de pămînt arabic (Gernez-Rieux), iar la Lyon, din nisipurile galeriilor din minele de cărbune (mai ales m. Kansasii) (Viallier, 1970). Se semnalizează contaminări patente din sol (Schaefer, 1968).

Au fost găsite micobacterii netuberculoase şi în fructe şi legume (2%), care cresc pe sol (aşa-numitul *radisch complex*). De la sol ele ar fi tansportate, prin rădăcină, în plante, odată cu seva (prin osmocapilaritate), pînă în fructe (Nassal, 1974).

În U.R.S.S. s-au izolat m. netuberculoase patogene pentru om în 2,95% eşantioane şi în praful şi reziduurile din vagoanele de dormit (Ribka, 1981).

Sursele posibile de infecţie cu astfel de micobacterii sînt, deci, aproape derutant de multiple şi de variate, iar filiaţia infecţiei în cazurile concrete de micobacterioze umane netuberculoase, extrem de greu de stabilit.

Ancheta epidemiologică trebuie să se orienteze, în aceste cazuri, după caracteristicele eco-micobacteriologice ale zonei de reşedinţă a bolnavului şi după contactele multiple pe care acesta le-a putut avea cu surse variate în aria sa de mişcare.

În ceea ce priveşte **mecanismul de infecţie,** transmisiunea interumană nu este exclusă, adică m. netuberculoase se pot transmite de la om la om prin aeronucleosoli şi pot să pătrundă prin căile aeriene pînă în alveole, ca şi m. tuberculosis, dar, spre deosebire de acesta, nu se pot multiplica, deci nu se încuibează în parenchimul pulmonar, ci se elimină prin sistemul de epuraţie bronşică, fără să ducă la îmbolnăviri (London).

După Meissner, m. netuberculoase (atipice) ar fi adaptate pentru alte specii (păsări, animale) decît omul; de aceea, deşi pot să dea îmbolnăviri şi la om, acestea reprezintă un fel de „verigă finală" a unui ciclu de infecţii şi nu pot să fie transmise mai departe tot la specia umană, ca şi în cazul îmbolnăvirilor cu m. tuberculosis (tip uman) la taurine, care nu este transmisibil în continuare tot la specia bovină.

Contaminarea şi infecţia curentă la om cu m. netuberculoase se fac, probabil, din alte surse (animale, vegetale sau fizico-naturale) amintite mai înainte, pe cale aerogenă (micobacterii în aerosoli) sau enterogenă, adică prin contact direct sau prin produse alimentare (carne de porc, lapte, produse lactate, ape infectate etc.).

Patogenitate. Factori de risc

Dintre multiplele specii de m. netuberculoase am văzut că numai 15 au (pînă acum) o patogenitate demonstrată pentru om. Şi acestea prezintă, în majoritatea lor, o patogenitate condiţionată, adică legată de existenţa anumitor condiţii, în special de o stare de imunodepresie. M. netuberculoase se

Scanned with OKEN Scanner

găsesc și la indivizi perfect sănătoși („purtători de germeni") fără a avea, în acest caz, vreo semnificație patologică, chiar dacă au determinat o infecție latentă, detectabilă prin IDR cu sensitine adecvate.

Unele specii sînt mai frecvent patogene decît nepatogene (de exemplu, m. Kansasii), altele — mai frecvent nepatogene; în fruntea celor patogene stă grupul MAIS (avium-intracellulare-scrofulaceum).

De regulă, boala este determinată de o singură specie de m. netuberculoase, dar, mai rar (de exemplu, în Japonia), s-au relatat și „infecții mixte" cu *m. intracellulare* și *m. fortuitum* (Tsukamura, 1967).

Ca și în cazul tuberculozei, m. netuberculoase determină (ca în fenomenul *iceberg*) un număr important de infecții latente (partea imersă a ghețarului), în funcție de sursele existente în teren, dar dintre acestea numai o mică parte ajunge la îmbolnăvire (partea vizibilă a ghețarului).

S-a evaluat că riscul de transformare a infecțiilor latente în boală patentă este mai redus (de 40 de ori mai redus) pentru m. netuberculoase decît pentru cele tuberculoase (Robekiewcs, Grzybowski, 1974).

Faptul că numai o mică parte din infecții duce la îmbolnăviri se datorează lipsei de patogenitate a majorității germenilor sau — poate mai exact — lipsei de condiții în care această patogenitate să devină manifestă.

După Devulder, numai 11,3% din m. netuberculoase izolate din spută au o semnificație patologică. Kestle (1967) pe 344 de cazuri clinice studiate după schema adansoniană a identificat: 22 m. Kanasasii, din care numai 15 patogene, 50 m. scrofulaceum, din care numai 26 patogene, 23 m. aquae. unul singur patogen, 170 tipul Battey (avium-intracellulare), din care 137 patogene, 12 m. gastri, nici unul patogen, 12 subgrupe V, nici unul patogen, 3 m. Xenopii, toate patogene. Se consideră că pe baza datelor taxonomice se pot face predicții asupra potențialului patogen al germenilor respectivi.

Totuși, în zonele cu prevalență largă a infecției, incidența îmbolnăvirilor este destul de frecventă (vom reveni mai departe).

Între factorii de risc care condiționează instalarea micobacteriozelor netuberculoase se numără și unele afecțiuni pulmonare — pneumoconiotice (silicoza, antracoza), BPOC, fibroze pulmonare profesionale sau posttuberculoase, emfizemul tabagic (Iseman, 1987) — sau unele tulburări carențiale, metabolice, care duc la „debilitarea" organismului; de asemenea, unele medicații imunosupresive, ca și, foarte probabil, tratamentele prelungite cu chimioterapice antituberculoase sau tuberculoza însăși, în stadiul de cronicizare a bolii. Factori de risc ar fi și expunerea la alte prafuri profesionale (industriale) decît SiO_2 și azbestul (Marks, 1975; Tsukamura 1981).

În ultima perioadă s-au conturat ca factori importanți de risc pentru micobacteriozele netuberculoase, în special în anumite zone ale globului, infecțiile HIV și SIDA ca atare.

Această afecțiune implică un risc crescut și pentru tuberculoză, dar riscul pentru micobacteriozele netuberculoase este de cîteva ori mai ridicat. Cel mai frecvent implicat este *m. avium*, dar se întîlnesc infecții și îmbolnăviri și cu *m. scrofulaceum*, *m. Kansasii*, *m. Szulgai*, *m. asiaticum*, *m. flavescens*, *m. fortuitum*, *m. gordonae* ș.a.

În țările industrializate, s-a estimat că cel puțin 50% din bolnavii cu SIDA au și o micobacterioză netuberculoasă, mai ales (90%) cu m. avium complex (MAC). În schimb, în țările în curs de dezvoltare, SIDA se complică

Scanned with OKEN Scanner

mai frecvent cu tuberculoza. Se întîlnesc și micobacterioze mixte — tuberculoase și netuberculoase — nu arareori confundate între ele (Tenholder, 1988; Fournier, 1988.)

Alte studii dau proporții mai reduse, totuși importante — de exemplu: 18% micobacterioze netuberculoase (20 din 116 cazuri SIDA) (Mathuswamy, 1987), aproape toate cu localizări extrarespiratorii, sau 17—28% micobacterioze diagnosticate în cursul vieții (la bolnavii cu SIDA) și 50—56% la necropsie (Miller, 1979; Snider, 1987), multe rămînînd nediagnosticate.

În general, micobacteriozele netuberculoase survin într-o fază mai avansată a SIDA în raport cu cele tuberculoase, care se instalează în faza de debut a sindromului (Pinching, 1987; Guillier, 1987; Anastasatu, 1988).

În afară de SIDA, ele pot să survină cu risc crescut și în cursul altor boli imunodepresive — timus atrofic, pancitopenie, disglobulinemie monoclonală, limfogranulomatoze, cazuri cu transplant renal ș.a. (Ferlinz, 1982).

În cancerul pulmonar s-a găsit (în S.U.A.) un risc de micobacterioze netuberculoase de 607‰ (față de 95‰ în cazurile fără cancer) (Certbals, 1978).

Aspecte clinice și anatomo-radiologice

Diagnosticul și manifestările clinice ale micobacteriozelor netuberculoase se aseamănă foarte mult cu cele din tuberculoză, dar nu trebuie confundate cu ele. Cum subliniază Runyon (1975), aceste micobacterioze, zise și atipice, nu trebuie considerate ca niște „tuberculoze atipice", ci ca „micobacterioze tipice", care seamănă cu tuberculoza, dar constituie boli aparte, date de germeni diferiți.

Diagnosticul de micobacterioză netuberculoasă poate fi suspectat pe baza existenței unor micobacterii de la început rezistente la mai multe tuberculostatice, dar acest lucru nu este suficient. Nici identificarea unei specii definite de micobacterii netuberculoase nu permite încă un diagnostic cert. S-au formulat în această privință o serie de criterii diagnostice, mai mult sau mai puțin riguroase.

Încă din 1959 Jenkins arăta că rolul patogen al m. netuberculoase (atipice) nu trebuie admis decît în caz de: izolarea acestora ca unic agent microbian; izolarea lor repetată la același bolnav și din același produs patologic; punerea în evidență a m. netuberculoase în chiar leziunile patologice (pe piese de rezecție sau la necropsie) și răspuns imunologic pozitiv față de sensitine preparate din m. netuberculoase respective.

După autorii japonezi (Yamamato, 1963; Sudo, 1966) pentru a face diagnosticul de infecție-boală cu m. netuberculoase se cere a fi realizate unul din două criterii *majore* sau trei din patru criterii *minore* stabilite, și anume:

Criterii *majore: 1.* excreția repetată (mai mult de 4 ori) a unui număr important de bacili netuberculoși, cu simptome clinice care pot să fie atribuite acestora; *2.* izolarea de m. netuberculoase (atipice) din leziuni și constatarea unor modificări histologice date probabil de acestea.

Criterii *minore: 1.* excreții ocazionale de m. netuberculoase în număr important (peste 100 de colonii); *2.* izolarea de m. netuberculoase coincizînd cu evoluția bolii; *3.* izolarea de m. netuberculoase din anumite organe și

Scanned with OKEN Scanner

țesuturi (fără modificări histologice caracteristice) și 4. IDR pozitivă, net mai puternică la sensitine preparate din m. netuberculoase decît la tuberculina standard (din m. tuberculosis).

Din cauza sensibilizărilor încrucișate, diagnosticul bazat numai pe IDR cu sensitine sau micobacterine din m. netuberculoase este în general destul de incert (Krebs, 1970). Testele cu sensitine nu permit o diferențiere netă nici între infecțiile cu diverse specii de m. netuberculoase (Wolinski, 1979). Situația diagnostică mai clară în care există o IDR pozitivă la sensitine și negativă la tuberculina standard este foarte rar întîlnită, din cauza aceloraşi reacții încrucișate (Forschbach, 1975).

După Tsukamura (1950) s-au adaptat ulterior criterii diagnostice simplificate:

— eliminarea de m. netuberculoase de aceeași specie mai mult de 3 ori în curs de 6 luni sau mai mult de 2 ori de peste 100 de colonii (cu excepția *m. Kansasii* și *m. fortuitum*) și

— coexistența de simptome clinice, leziuni cavitare etc.

În Franța, criteriul optim îl constituie izolarea repetată de m. netuberculoase (atipice) de aceeași specie, cu excluderea *m. tuberculosis* sau *bovis*, la bolnavii acuzînd semne notorii de infecție micobacteriană.

Se recomandă, în plus, examene histologice (de regulă, incerte), alergologice (anticorpi antimicobacterieni) și IDR cu sensitine din m. netuberculoase puse la punct de Statens Serum Institute din Copenhaga și de Institutul Pasteur din Paris (Devulder, 1971).

Este de notat că nu peste tot se respectă astfel de criterii, mulți autori bazîndu-și diagnosticul doar pe identificarea m. netuberculoase în spută sau alte produse patologice. În multe țări, nu se fac aceste tipizări sau identificări de germeni, micobacteriozele netuberculoase rămînînd — de fapt — nediagnosticate, confundate cu tuberculoza.

Diagnosticul apare și mai dificil în cazurile, relativ mai rare, de infecții mixte cu bacili tuberculoși și netuberculoși sau în care *m. tuberculosis* sau m. *bovis* alternează cu diverse specii de m. netuberculoase.

Formele clinice de micobacterioze netuberculoase sînt multiple și variate, ele putînd interesa atît plămînul, cît și alte diverse organe. În general, simptomatologia este mai estompată decît în tuberculoza clasică; în cazul asocierii cu SIDA sau cu o altă boală imunodepresantă, tabloul clinic este însă mai grav decît în lipsa unei asemenea asocieri (Greene, 1982; Hawkins, 1986). Predomină formele diseminative, cu acuze gastrointestinale, febră, pierdere ponderală, stare de caşexie, adenopatie, hepato- și splenomegalie. În S.U.A. pe 564 de cazuri de asemenea asociații se dă o supraviețuire de 2 ani în 10% (Snider, 1987). Peters (1989) le găsește în 35% (58 din 180 de cazuri de SIDA), considerîndu-le îmbolnăviri recente (exogene), spre deosebire de reactivările endogene, pe seama unor focare mai vechi, din tuberculoză (și SIDA).

În mod obișnuit, în localizările pulmonare bolnavii prezintă o simptomatologie respiratorie nespecifică, tuse și expectorație moderată, stări de astenie, subfebrilități, ușoară pierdere în greutate.

Radiologic se constată leziuni nodulare ulcerate apicale sau infiltrative nodulare ori conglomerate. Se pot găsi însă și caverne similare celor din tuberculoză, de regulă unice, izolate, cu pereți subțiri și neînsoțite de diseminări.

S-au relatat și „sindroame cavitare negative" cu m. netuberculoase (m. intracellulare, m. chelonei) puse în evidență pe piesele de rezecție (Tsu-

Scanned with OKEN Scanner

amura, 1976). S-au semnalat, de asemenea, „tuberculoame" netuberculoase (Fingerland, 1977), sindroame de lob mediu, mai ales la femei (Reich, 1989) ș.a.

Se întîlnesc frecvent și localizări extrarespiratorii, mai ales limfogangli o nare periferice, osteoarticulare, urogenitale, cutanate, nervoase, oculare (Tittis, 1963).

În unele locuri (de exemplu, Columbia Britanică), s-au înregistrat chiar mai multe adenopatii ($0{,}37^0/_{0000}$) în cadrul unor micobacterioze netuberculoase decît ($0{,}04^0/_{0000}$) în cadrul tuberculozei. În general, predomină localizările cervicale și submaxilare (80%) în majoritatea cazurilor cu m. scrofulaceum, dar și cu alți germeni cu poartă de intrare probabil dentară, salivară, cu evoluție relativ benignă, dar și cu fistulizări, mai ales la copiii sub 4 ani, cu aspect histologic similar celui din tuberculoză.

S-au stabilit și unele legături între specia de m. netuberculoase și localizările și evoluția bolii. De exemplu, m. Kansasii ar determina numai forme pulmonare (van Joost, 1979); cele din grupa a II-a Runyon, îndeosebi adenopatii, dar și meningite (Yamamoto, 1967); cele din grupa a III-a, forme pulmonare și ganglionare; cele din grupa a IV-a, numai forme pulmonare. *M. Szulgai*, fotocromogen, cu creștere rapidă, descoperit în 1973 (Schaefer, 1973), dă cu precădere forme pneumonice și ganglionare.

În micobacteriozele cu *m. Kansasii* și *m. avium* (mai ales acesta) evoluția ar fi mai cronică, cu vindecare mai dificilă din cauza polirezistenței native a germenilor (Meissner, 1977). După 5—15 ani de urmărire a cazurilor s-au notat decese în 43/200 de cazuri (21,5%) (Zvetina, 1974).

În micobacteriozele cu *m. chelonei* s-au notat hemoptizii în 60% din cazuri mai frecvent chiar decît în tuberculoză.

Formele cu *m. intracellulare* manifestă o tendință net mai mare spre cazeificarea infiltratelor sau spre fibroză și vindecare deschisă a cavernelor (Tsukamura, 1977). S-au distins forme de „tip primar" cu leziuni cazeificate și de „tip secundar", predominant cavitare, cu evoluție mai prelungită decît a cavernelor tuberculoase (60% închideri la 6 luni de tratament, față de 92,5% în tuberculoză) (Tsukamura, 1988).

Sînt publicate și forme grave, diseminative, cu *m. Kansasii* și *m. avium*, unele cu sfîrșit letal, mai ales în infecțiile cu HIV și în SIDA (Saito, 1974).

Tulburările funcționale respiratorii apar destul de exprimate — în unele studii —, de exemplu, 68,9% tulburări obstructive în formele cu m. Kansasii, 68,3% tulburări ventilatorii, în general, în cele cu m. intracellulare, mai frecvente decît în tuberculoză (57,3%), dar cu potențial evolutiv mai redus (Chri Ho Ahu, 1976).

Deși evoluția este, în general, mai prelungită decît în tuberculoză se cunosc și forme cu evoluție mai scurtă. Tsukamura (1978) a descris așa-zise „forme tranzitorii" de micobacterioze netuberculoase, cu m. avium complex, care se negativează în 3 luni de zile.

Forme particulare cu *m. avium* și *m. Kansasii* s-au semnalat relativ mai frecvent după 1959 și la muncitorii din industriile silicogene și antracogene, expuși la risc de pneumoconioză. Gernez-Rieux (1953) le numește „pneumoconiomicobacterioze", care, la minerii din nordul Franței, se relevă prin hemoptizii (numite și „melanoptizii"), cu evoluție defavorabilă în mai mult de 50% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Cazuri similare de „silicomicobacterioze" cu *m. Kansasii* și *m. intracelluare* cu localizări mai mult lobare inferioare și ganglionare, cu evoluție destul de severă, au fost descrise și la muncitorii de la turnătorii-sablaj (Bailey, 1974).

Micobacteriozele mixte cu m. tuberculoase (sau bovis) și m. netuberculoase (avium, Kansasii ș.a.) sînt considerate ca o „entitate patologică originală" (Gernez-Rieux, 1970; Yamamoto, 1967), infecția și îmbolnăvirea tuberculoasă precedînd, de regulă, pe cea netuberculoasă.

Micobacteriozele netuberculoase prezintă *recidive*, ca și cele tuberculoase. Într-un studiu din S.U.A. cu tratament complex, s-au notat, în curs de 5 ani, 19,6% recidive (Yeager, 1973).

Dintre multiplele studii clinice asupra acestei entități patologice, publicate în ultimele decenii și pe care nu le mai amintim, menționăm și studiile făcute la noi de Nasta și colab. (1962) pe 40 de cazuri, de Anastasatu și colab. (1964) pe 48 de cazuri, de Cristea (teza de doctorat, 1963), diagnosticul fiind pus pe baza identificării m. netuberculoase din spută. În lotul Nasta s-au găsit tuberculoame (4), leziuni cavitare (7), procese stabilizate după chimioterapie prelungită (în restul cazurilor). În lotul Anastasatu — forme nodulare (21), fibroulceroase severe (6) și fibroase (5), un singur caz cavitar.

Cazurile observate ulterior sînt sporadice, între altele și din cauza penuriei laboratoarelor care pot să facă tipajul corect al germenilor. În teren, s-au semnalat însă multiple cazuri cu evoluție atipică, mai greu de încadrat în diagnosticul de tuberculoză, dar fără investigație bacteriologică mai aprofundată. Asemenea cazuri vor trebui precizate în viitor și, în caz de micobacterioze netuberculoase, vor putea fi luate într-o evidență separată de aceea a tuberculozei (revenim la capitolul: Prevalența micobacteriozelor netuberculoase).

Prognosticul de ansamblu al micobacteriozelor netuberculoase nu este foarte grav, dar nici foarte benign, înregistrîndu-se în diverse statistici, în curs de 5 ani, recidive și decese datorate bolii ca atare în jur de 20%. Prognosticul depinde atît de specia care reprezintă agentul cauzal, cît și de eficiența tratamentelor, care — cum vom vedea — este mai redusă decît în tuberculoză.

Înțelegerea mai exactă a ponderii și a problematicii actuale a micobacteriozelor netuberculoase impune o privire generală și asupra datelor disponibile de prevalență a bolii și incidență a infecțiilor respective.

Prevalența micobacteriozelor netuberculoase

Date fiind dificultățile diagnostice, ca și inegalitatea reală a răspîndirii micobacteriozelor de care ne ocupăm (și a cunoașterii acestei răspîndiri), o hartă exactă a incidenței și prevalenței lor este greu de întocmit. Totuși, datele existente ne permit o orientare generală, cu rezerve asupra comparativității cifrelor din diverse țări, din cauza metodologiilor variate de investigație și prelucrare a datelor.

În linii mari, pe glob există, ca și în tuberculoză, zone cu prevalență mai ridicată, cum sînt statele din sud-estul S.U.A., din unele insule în Japonia, din teritorile sudice ale Indiei, din unele țări nord- și vest-europene; zone cu prevalență mijlocie — țări nord- și vest-africane, Australia, unele țări sud-

Scanned with OKEN Scanner

și sud-est-europene — și zone cu prevalență scăzută sau necunoscută, în restul țărilor neamintite.

În general, prevalența micobacteriozelor netuberculoase merge în sens invers cu prevalența tuberculozei, adică acolo unde aceasta din urmă a scăzut foarte mult, cele dintîi survin cu frecvență mai ridicată. Unii autori au fost tentați să stabilească chiar o legătură cauzală, epidemiologică, între aceste două fenomene, dar o asemenea legătură — deși nu este exclusă — nu a putut să fie cert constatată peste tot.

În S.U.A., mai ales în statele sudice și sud-estice, prevalența micobacteriozelor netuberculoase (cu m. atipice), calculată din proporția acestora la suta de spute pozitive în cultură, atingea, deja cu cîteva decenii în urmă, cifre ridicate de 20—30% sau chiar mai mult, menținîndu-se aproape la același nivel și în prezent. Unii autori dădeau cifre de 30% (Chapman, Texas), 32% (Lester, Chicago), 40% (Woodward, St. Louis). Dintre bolnavii internați cu diagnosticul de tuberculoză, 3—10% prezintă de fapt micobacterioze nespecifice (netuberculoase).

În statele sudice predomină *m. avium-intracellulare*, în cele centrale și vestice — *m. Kansasii*.

În Japonia îmbolnăvirile cu m. netuberculoase reprezintă 17 la 100 de cazuri cu boli pulmonare, multe fiind diagnosticate eronat ca tuberculoză. Frecvența relatată este de 6% de tulpini testate (Adacni). Între 1966 și 1971, pe 11 431 de tulpini testate se dă cifra de 3,3% (Masai, 1974). Pe un studiu cooperativ din 1971—1972, cifra crește la 6,03%, cu vîrfuri în zonele industriale și pe coasta sudică a insulei Hansin, cu predominanța *m. avium-intracellulare* (în 78,5%). Infecții cu *m. Kansasii* se găsesc numai în regiunea Tokio.

Un alt studiu cooperativ lărgit din anii 1971—1975, pe 19 174 de bolnavi investigați în 13 spitale, dă o frecvență a micobacteriozelor netuberculoase de 1,11%, cele mai frecvente pe coasta sudică a insulelor, 92% din ele cu complexe avium-intracellulare (Tsukamura, 1976). În 1975—1976 se constată o creștere față de anii precedenți — 7,8% m. netuberculoase, raportat la sputele testate (Tsukamura, 1978).

În 1980 se dă o prevalență de m. netuberculoase de 1—2 la 10^5 în populația generală și 18,7 la 10^5 în populația internată, frecvența fiind mai mare tot în zonele din sud, riverane la Oceanul Pacific (Osaka, Tokio, Kochi, Aichi) cu complexul *avium-intracellulare* în 91,1%, *m. Kansasii* în 6,7%, *m. fortuitum* în 1,7% (Tsukamura, 1980).

În Africa, în ansamblu, investigații destul de disparate arată frecvențe între 2—4% (citat de Gernez-Rieux) sau 1,9%, mai ales în țările sudice și centrale, predominant cu *m. avium* (Zykow, 1967), 4,2% în zona Dakarului, 5,5% în Senegal (toate, procente la spute testate).

În America de Sud, în Argentina, se relatează infecții cu fotocromogeni în 1,6% (Cetrangalo); mai recent — 0,35% m. netuberculoase (raportat la totalul de bolnavi studiați) (Lonardo, 1982).

În Australia se dă o incidență anuală de micobacterioze netuberculoase de $2^0/_{0000}$ (Edwards, 1970). În partea occidentală se semnalează creșteri mai ales cu *m. intracellulare*. În partea tropicală s-au găsit m. netuberculoase și în populația sănătoasă (7,5%).

În țările europene, datele destul de sporadice arată frecvențe net mai mici decît în S.U.A. În R.F.G., îmbolnăvirile predominant cu *m. Kansasii*, eva-

luate în 1967, erau de 0,2—1% din testări (Meissner, 1967). În mediul rural s-au relatat proporții de 9,4%, mai ales cu m. avium; în urban — 6,8% (procente la spute testate).

Din complexul avium pe bază de serotipaj s-au delimitat: 38% avium, 43% intermediari, 19% intracellulare (Meissner, 1977).

În Berlinul de Vest s-au relatat 25% micobacterii netuberculoase în cazuri cu SIDA și 4% în cele cu infecții HIV, aproape în totalitate avium-intracellulare (Ruf, 1989).

În Franța, Canetti (1967) considera îmbolnăvirile cu „atipici" (m. netuberculoase) ca rare (0,6%). În nordul Franței s-au notat însă cifre progresiv crescute: 0,95% în 1959—1969, 1,8% în 1961, 2,1% în 1962—1967, cu izolări mai ales de m. Kansasii (46,8%) și m. avium (44,7%), mai puțin m. aquae (8,5%). În zona Le Hâvre s-au semnalat chiar epidemii de îmbolnăviri cu m. Xenopii, la minerii din minele de cărbuni, și m. rural (Desbordes, 1970); la fel și în zona pariziană, unde s-a considerat posibilă și contaminarea interumană (Bretey, 1969). Ulterior s-a relatat o nouă epidemie cu m. Xenopii (Parrot, 1979).

În Marea Britanie, micobacteriozele netuberculoase sînt mai frecvente la minerii cu pneumoconioze (Marks, 1969; Schaefer, 1969). O „predilecție" a micobacteriozelor netuberculoase a fost găsită și la lucrătorii din industria grafitului (Jones, 1969). În sud și în Țara Galilor predomină m. Xenopii (Marks, 1969) și m. Kansasii (Selcon, 1969).

Frecvențe variabile, în general reduse, se relatează în Italia — 0,10—1,62% (Luchesi, 1971); în Finlanda — 6% (Virtanen, 1961); în Olanda, cu creșteri în ultimii ani (Bleiker, 1982); în Polonia — 6%, raportat la bacili rezistenți testați (Czajka, 1978); în R.D.G. — frecvență sub 5% (Krebs); în U.R.S.S. (Buli), Cehoslovacia — 4% (Janowice, 1980) etc.

În țara noastră, frecvența m. netuberculoase la 100 de spute testate care ar indica, în mare, și prevalența îmbolnăvirilor respective reprezenta în 1959 între 1,3—6% (Nasta, 1962). Pe 2 586 de tulpini testate în anii 1961—1963 noi am găsit 1,9% m. netuberculoase, majoritatea scotocromogeni și necromogeni (Anastasatu și colab., 1964).

În ancheta din sectorul Institutului de Ftiziologie din anii 1963—1965, procentul a fost de 8,7 (Bogdănescu, 1966); în fostul raion Titu — 7,5%.

În Institut, proporția de m. netuberculoase a fost de 3%. La 678 de bolnavi eliminatori de micobacterii, proporția a fost de 8,5%. În ordinea frecvenței, s-au identificat: scotocromogeni în 69%, m. fortuitum în 20,6%, m. intracellulare în 3,4%, cu creștere rapidă în 7% (Bogdănescu, 1973).

Între 1969—1973, proporția m. netuberculoase în sectorul Institutului se menține în jur de 5%. La Tg. Mureș, pe 6 356 de tulpini se dă o frecvență mult mai mică — 0,67% (Bogdănescu, 1979). La Timișoara, frecvența este cvasistaționară de mai mulți ani, la 1,12% pentru anii 1957—1972 și 1,8% pentru perioada anterioară (Jemna, 1973).

Ultimele date din ancheta națională de chimiorezistență (1987) arată o proporție de „atipici" de 0,5% de tulpini (Dana Diaconescu, 1988) iar în sectorul Institutului — 4,6% (în 1988) și 3,4% (în 1989), raportat la 100 de spute pozitive testate (Dana Diaconescu, date nepublicate).

Scanned with OKEN Scanner

În ultima perioadă, determinările de m. netuberculoase au fost mai sporadice, dar este posibil ca îmbolnăvirile reale cu acești germeni să se mențină la cifrele variabile semnalate anterior. Dacă s-ar face tipaje în mod sistematic, am avea desigur o viziune mai corectă.

Infecțiile latente cu micobacterii netuberculoase și semnificația lor epidemiologică

Semnalate încă din 1932 (Mariette, 1932), reacțiile nespecifice la tuberculină, date de infecții cu micobacterii netuberculoase, sînt în prezent larg studiate, mai ales pentru impactul lor epidemiologic asupra tuberculozei. Identificarea lor se face prin IDR cu sensitine preparate din germenii respectivi, un fel de „substanțe tuberculin-*like*" sau „micobacterine" desemnate și prin denumirea lor particulară Kansasin, fortuitin, scrofulină etc. (Runyon, 1976).

În linii mari, în absența acestor sensitine se admite că toate reacțiile cutanate la PPD cu diametrul mai mic de 6—8 mm sînt datorate unor infecții nespecifice.

În S.U.A., testîndu-se cu sensitine din m. intracellulare 250 000 de recruți s-a constatat, din 1962, o proporție crescîndă de infecții cu acest germen, mergînd din nord spre sud și din vest spre est, cu maximum în regiunile sud-estice (Palmer, 1963).

În statul New York, într-un studiu pe 717 tineri din penitenciarul din Insula Riker s-au găsit reacții pozitive la PPD—Gause (din scotocromogeni) în proporție dublă (60%) față de cele la PPD-S (standard) — în special la indivizi proveniți din zonele sud-estice, care, cu alte cuvinte, și-au păstrat „amprenta infecției" din teritoriul lor de origine.

Spre deosebire de reacțiile la PPD-S, cele la PPD-G nu au fost mai mari la contacți decît la necontacți, demonstrînd intransmisibilitatea infecțiilor netuberculoase prin contact interuman (Klare, 1967).

În Oklahoma, pe o populație de tineri, reacțiile net pozitive la sensitine din m. netuberculoase, mai ales fotocromogeni, au predominat (pînă la 61%) față de cele la PPD standard (8,6—21,7%) (Carpenter, 1967). În timp ce prevalența infecțiilor tuberculoase crește cu vîrsta, cea a infecțiilor netuberculoase este egală la toate vîrstele, ceea ce înseamnă că acestea din urmă nu se cumulează de la o vîrstă la alta și că riscul de infecție din sursele naturale amintite într-un alt capitol este practic egal la orice vîrstă (Robekiewic, 1974)

Și în Anglia pe populația școlară din sud s-a găsit o sensibilitate mai largă la PPD aviară decît la cea standard (Brit. Tb. Ass., 1965).

În Japonia, IDR pozitivă la sensitine din m. netuberculoase oscilează între 3—10% (Aoki, 1966). În India, fenomenul predominanței reacțiilor pozitive la sensitine nespecifice în raport cu PPD-G s-a constatat în mod special în teritoriile sudice (Wysmüller, 1968). Datele au fost confirmate și în studiul ulterior al lui Chakravarty (1976) care găsește reacții nespecifice, tot în zonele sudice, rurale, în 53% din cazuri. Ele au fost aduse — cum vom vedea — în 1978 ca explicație a efectului scăzut al vaccinărilor BCG în experimentul efectuat de O.M.S. în zonele respective.

Scanned with OKEN Scanner

La studenții din Canada (British Columbia) s-au găsit 40—50% IDR pozitive la sensitine netuberculoase, față de 3,8% la PPD - G (Grzybovski, 1969).

În Australia s-au găsit 3,1—10% reacții pozitive la PPD-S și 28% la PPD-B (din m. intracellulare) (Smith, 1967).

Într-un studiu cooperativ din 21 de țări, în cadrul UICT, pe 75 000 de copii testați cu PPD umană și aviară, proporția de reacții pozitive la PPD umană a variat între 1,3% în Olanda și 14,4% în Spania; cele pozitive la PPD aviară s-au găsit mai ales în Olanda, Franța și Spania (în jur de 3%), dovedind că fenomenul preponderenței infecțiilor nespecifice, constatat în alte continente, este mai puțin prezent sau total absent în țările europene (Bleiker, 1987).

În țara noastră cunoaștem situația aproximativă a prevelenței infecțiilor latente netuberculoase din două sondaje făcute în cadrul Institutului de Ftiziologie. Într-un prim sondaj efectuat la Băneasa (Dobrogea) pe 3 088 de locuitori, testați cu PPD umană RT_{23} (1 U.I.) și aviară RS_{10} (1 U.I.), s-a constatat o proporție de infecții nespecifice de $3^0/_{00}$, din care $1^0/_{00}$ infecții certe cu m. avium, $1^0/_{00}$ probabil *avium* și $1^0/_{00}$ cu alte m. atipice (Bungețianu, 1967).

Un al doilea sondaj a fost făcut în 1983 în contextul unui studiu cooperativ internațional pe aproape 3 000 de elevi testați cu scrofulină (sensitină din m. scrofulaceum) și PPD RT_{23}, constatîndu-se o proporție de reacții pozitive cu 6 mm mai mari decît la PPD în 1% din cazuri (Mihăilescu, 1984).

Deși loturile din cele două sondaje au fost de vîrste diferite, se poate aprecia că din 1967, pînă în 1983, s-a produs o creștere a infecțiilor latente netuberculoase, aproximativ de la $3^0/_{00}$ la $10^0/_{00}$. Noi sondaje sînt necesare în viitor.

Semnificația epidemiologică a infecțiilor cu m. netuberculoase constă în primul rînd în faptul că riscul ulterior de îmbolnăvire al celor infectați este considerabil mai redus decît în cazul infecțiilor cu *m. tuberculosis*.

În Columbia Britanică, acest risc a putut să fie evaluat pe o perioadă de 12 ani (1960—1972) la $7,9^0/_{0000}$ la vîrstele mari și $2,9^0/_{0000}$, la copii, în timp ce riscul de îmbolnăvire al infecțiilor cu *m. tuberculosis* a fost de $329^0/_{0000}$ între 15—34 de ani și de $111,2^0/_{0000}$ la copii (Robekiewics, 1974).

În al doilea rînd, infecțiile latente cu m. netuberculoase pot să determine în masă sensibilizări încrucișate față de tuberculina (PPD) standard, sensibilizări demonstrate și la animal și cunoscute astăzi foarte bine și la om. Infecțiile (sensibilizările) nespecifice se interferează în unele zone (ca S.U.A., India ș.a.) în așa măsură cu cele specifice, încît pot să dea naștere la dificultăți de interpretare, mai exact la supraevaluări ale prevalenței infecțiilor tuberculoase. În aceste zone, se impune cunoașterea în paralel a prevalenței infecțiilor netuberculoase (Grzybowski, 1966) fie prin testări diferențiate, fie pe baza dimensiunilor mici (sub 6 mm) ale reacției cutanate.

Interferențe de același gen se produc și cu alergia postvaccinală — în general de slabă intensitate — ceea ce îngreunează evaluarea vaccinărilor BCG pe bază de IDR.

Al treilea și cel mai important aspect epidemiologic îl constituie constatarea că între infecțiile nespecifice (atipice, netuberculoase) si cele tuberculoase există și interferențe de ordin imunitar, în sensul că primele conferă un anumit

Scanned with OKEN Scanner

grad de imunitate față de secundele, fapt demonstrat și experimental și prin studii populaționale în teren (Youmans, 1961; Palmer, 1966).

În S.U.A., de exemplu, este considerat ca cert faptul că infecțiile nespecifice reprezintă o adevărată vaccinare naturală, cu un „efect BCG" care pentru *m. Kansasii* a fost evaluat la 85%, conferind populației o imunitate suficientă pentru a face inutilă vaccinarea BCG propriu-zisă (Palmer, 1967).

Fenomenul explică și eficacitatea redusă a vaccinării BCG, atît în statele sud-estice americane, cît și în alte zone din Marea Britanie și Norvegia (Eilertsen, 1969), cu prevalență mai mare a infecțiilor nespecifice. El a fost invocat și în justificarea eșecului vaccinărilor din experimentul O.M.S. de la Chingleput din 1976, efectuat într-o zonă cu prevalență ridicată de infecții micobacteriene netuberculoase.

Cu acest prilej, în afară de teoria imunității nespecifice, care „nu mai lasă loc" imunității vaccinale, s-a emis și o ipoteză nouă, după care „preimunizarea" populației prin infecții micobacteriene netuberculoase ar fi blocat declanșarea efectului imun antituberculos al vaccinării BCG (Standfort, 1982).

Faptul că prevalența infecțiilor latente cu m. netuberculoase este mai ridicată tocmai în țări în care prevalența tuberculozei a scăzut foarte mult a permis ipoteza unei legături inverse între aceste două fenomene, bazată și ea pe acțiunea vaccinantă sau protectivă antituberculoasă a infecțiilor nespecifice. Este însă greu de stabilit dacă creșterea acestora din urmă duce la scăderea tuberculozei sau dacă, dimpotrivă, — cum presupune Nasta (1962) — scăderea tuberculozei și a imunității pe care aceasta o conferă favorizează extinderea infecțiilor și a îmbolnăvirilor cu micobacterii netuberculoase.

În orice caz, prezența unei infecții latente micobacteriene netuberculoase conferă o rezistență crescută față de tuberculoză.

În Bangelore, de exemplu, s-a constatat un risc mai mic de tuberculoză în populațiile cu infecții latente nespecifice (1,6‰), decît în cele fără asemenea infecții (risc 3,8%). Faptul că și mortalitatea generală a fost mai mică în primul caz (8,2‰) față de al doilea (26,1‰) ar arăta că infecțiile cu micobacterii netuberculoase conferă o protecție de tip vaccinal și față de alte boli decît tuberculoza (evaluată la 70%).

Interesul epidemiologic al infecțiilor micobacteriene netuberculoase (atipice) apare clar în acest context și explică preocupările asidue care li s-au consacrat acestor infecții în ultima perioadă în numeroase țări din lume și care ar merita să fie intensificate și în țara noastră.

Tratament și profilaxie

Fiind rezistente în grad diferit la antituberculoasele curente, micobacteriile netuberculoase nu sînt influențate decît parțial și numai de anumite preparate, cum sînt cicloserina, mai recent rifampicina și etambutolul, în unele cazuri tiocarbanilida sau eritromicina, gentamicina ș.a.

Au mai fost experimentate, cu unele rezultate, o serie de sulfone, derivați fenazinici, sulfonamide, trimetroprim, doxiciclină, cefoxitină ș.a. — nici unul de mare eficacitate.

Desigur, în toate cazurile, tratamentul trebuie individualizat pe baza antibiogramei. Se recomandă regimuri mixte de lungă durată (în jur de 2 ani

Scanned with OKEN Scanner

sau mai mult). Sensibilitatea depinde de specia de micobacterii: speciile din grupa I Runyon avînd o oarecare sensibilitate la INH și, în majoritatea cazurilor, la ETM, CS, SM, VM; cele din grupa a II-a — sensibilitate la SM, VM, ETM, CPM, PAS; cele din grupele a III-a și a IV-a fiind rezistente la toate tuberculostaticele (Yamamoto, 1972).

Rezultatele terapeutice sînt, în general, modeste; de exemplu, în 90 de cazuri cu *m. intracellulare*, tratate 1—6 ani, s-au notat 79% negativări; pe un ansamblu de cazuri — succese 58% (11% eșecuri, 19% decese, 25% recidive) (Dutt, 1977). În alte statistici, negativările nu trec de 41% (Rosenzweig, 1976).

Recidivele se produc în 40% din cazuri (Wolinski, 1979). Tratamentul micobacteriozelor netuberculoase asociate cu SIDA este mai dificil, deoarece necesită Rifabutină, Ciprofloxacină și alte preparate greu accesibile.

Cu 25 de ani în urmă, în micobacteriozele cu „atipici" nerezolvate prin chimioterapie se practicau rezecții pulmonare cu rezultate bune în peste 80% din cazuri. Regimurile actuale, în special cu RMP și EMB, au redus indicațiile chirurgicale de la 35% la 2% (Johanson, 1975).

Măsuri de *profilaxie* împotriva infecțiilor și îmbolnăvirilor cu micobacterii netuberculoase sînt greu de luat, deoarece sursele de infecție sînt foarte variate, necunoscute și imprevizibile, iar momentul transformării infecției în boală, practic, imposibil de surprins. În cazurile în care se determină infecția latentă cu m. netuberculoase și există leziuni minime pulmonare se poate face, în principiu, chimioprofilaxie, dar, avînd în vedere raritatea testărilor cu sensitine nespecifice și rezistența nativă a majorității germenilor, metoda nu-și găsește un rost definit.

Concluzii

În concluzie, se poate spune că micobacteriile netuberculoase reprezintă specii micobacteriene diferite de *m. tuberculosis*, capabile să ducă la micobacterioze netuberculoase, de asemenea diferite de tuberculoză.

Ele cuprind peste 40 de specii, din care 15 cert patogene pentru om, cu răspîndire inegală în diverse zone geografice sau chiar în interiorul aceloraşi țări, încă insuficient studiate, dar cu tendință de creștere pe plan mondial.

Deși nu este vorba de tuberculoze propriu-zise, tabloul clinic și tratamentul micobacteriozelor netuberculoase se aseamănă foarte mult cu cele ale tuberculozei, adeseori intricîndu-se cu acestea, ceea ce face ca stadiul și rezolvarea lor să intre tot în sarcina ftiziologilor.

Infecțiile latente cu m. netuberculoase prezintă și un larg interes epidemilogic în sensul că creșterea lor este legată într-un mod încă neconcludent de scăderea tuberculozei, că ele produc multiple sensibilizări încrucișate care îngreunează interpretarea testărilor tuberculinice curente și că, în același timp, determină un „efect-BCG" sau o stare de imunitate încrucișată, de eficiență evidentă față de agresiunea micobacteriilor tuberculoase.

Problema în ansamblul ei prezintă la noi un interes de actualitate, deoarece amploarea și consecințele infecțiilor cu m. netuberculoase sînt încă insuficient cunoscute, studiul lor mai aprofundat putînd aduce lumini noi în înțelegerea, nu numai a acestui capitol nou de patologie pulmonară, ci și a fenomenului tuberculozei în interferența sa cu micobacteriozele netuberculoase.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

ALGEORGE G., BOGDĂNESCU VIORICA — Identificarea micobacteriilor neclasificate (atipice, anonime), Elemente de combatere și eradicare a tuberculozei, Bulla Al. (red.), Edit. Medicală, București, 1965.

AHN HO CHAI, NASH R. DONALD, HURST A.G. — Am. Rev. Respir. Dis., 1976, 113, 3, 273—279.

ANASTASATU C., CRISTEA M., ALGEORGE G., BOGDĂNESCU VIORICA, MARCOVICI M., BERGER L. — Probl. Tuberc., 1964, 5, 197—209.

ANASTASATU C. — Pneumoftiziol., 1988, 2, 97—108.

ATWELL J.R., PRATT C. PH. — Am. Rev. Respir. Dis., 1960, 81, 882—892.

BAILEY C.W., BROWN M., BUECHNER A.H. — Am. Rev. Respir. Dis., 1974, 110, 2, 115—125.

BLEIKER M.A., MISLJENOVIC — Bull. Un. int. Tuberc., 1987, 62, 1—2, 72—73.

BOGDĂNESCU VIORICA — Culeg. mat. doc. met., 1966, 2—5, 114—119.

BOGDĂNESCU VIORICA — Symp. Atypical Mykobact. Akad. (Budapesta), 1973, 39—44.

BOGDĂNESCU VIORICA și colab. — Probl. Tuberc., 1979, 15, 163—172.

BRETEY J., BOISVERT M. — Rev. Tuberc. Pneumol., 1969, 33, 337—348.

BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION — Tubercle, 1965, 46, 1, 1—18.

BROWN R.L., PABST. S.G. — Am. Res. Respir. Dis., 1967, 96, 4—6, 1 076—1 077.

BUNGEȚIANU GH. și colab. — Viața Med., 1967, 37—44.

CAMPAGNA M., GREENBERG N. — Dis. Chest., 1964, 282—288.

CHAKROVARTY A.K., CANAPATLY K.T., NEIR S.S., BHUSHANK — Indian J. Med. Res., 1976, 64, 5, 639—651.

CHAPMAN S.J., DEWLETT J.N., PATTS W.E. — Am. Rev. Respir. Dis., 1962, 86, 4, 547—552.

CHAPMAN S.J. — Rev. Tuberc. Pneumol., 1970, 34, 1, 17—24.

DESBORDES J. — Rev. Tuberc. Pneumol., 1970, 34, 630—631.

DIACONESCU CORNELIA, BERCEA O., CORLAN E., TACHICI A., ANASTASATU C. — Probl. Tuberc., 1988, 22, 69—86.

DUTT A.K., STEAD W.W. — Am. Rev. Respir. Dis., 1977, 113, 4 (supl. 396).

EDWARDS F.G.B. — Tubercle, 1970, 51, 3, 285—295.

EILERSTEN E. — Scand. J. Respir. Dis., 1967, 48, 3—4, 238—248.

EILERTSEN E. — Scand. J. Respir. Dis., 69 (supl.), 85—88.

FINGERLAND A., FORMAN J., KOVAR J., KORUTIL J. — Z. Erkrank. Atm. org., 1977, 149, 380—387.

FORSBACH G. — Lungentuberkulöse, Hein J., Ferlinz R. (red.), p. 482, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1982.

GEORGE L.K., PARKER C.B., GRUFT H., FALKINHAM O.J. — Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 122, 1, 89—94.

GOSSLE S., WOLINSKY E. — Am. Rev. Respir. Dis., 1976, 113, 3, 287—292.

GRANGE J.M. — Tubercle, 1989, 70, 1, 1—4.

GREENE T.B., SIDHU G.S., LEWIS S. — Ann. Intern. Med., 1982, 97, 539, 46.

GRUFT H., LODER A. — Am. Rev. Respir. Dis., 1979, 120, 6, 1 385—1 388.

GRZYBOWSKI S. — Bull. Un. int. Tuberc., 1965, 37, 378—382.

GUILLERMAND J. — Rev. Tuberc. Pneumol., 1970, 34, 5, 631.

GUILLIER M., DAUTZENBERG B., ROZENBAUM W. — Rev. Mal. Respir., 1987, 4, 2, R 23.

HOWKINS C.C., GOLD J.W.H., WHIMBEY E. — An. Intern. Med., 1986, 105, 184, 8.

JANES J.S. — Br. Dis. Chest., 1969, 63, 83.

JANOWIEC M., MLECZKO H., ZBIROWSKI H. — Stud. Pneumol. Phtiseol Cech., 1980, 40, 8, 529—534.

JEMNA J. — Contribuție la studiul modificărilor unor caractere ale mycobacteriei tuberculoase sub influența chimioantibioticelor, Teză de doctorat, 1973, p. 181—186.

JENKINS E.D. — Bull. Un. int. Tuberc., 1959, 29, 295—307.

KAGRAMANOV A.I. — Probl. Tuberk., 1972, 12, 71—75.

KANTOR N. ISABEL — Rev. Argent Tuberc., 1976, 37, 1/4, 57—59.

KÄPPLER W. — Z. Tuberk., 1968, 129, 311—319.

Scanned with OKEN Scanner

KÄPPLER W. — Z. Tuberk., 1968, 129, 321—328.
KÄPPLER W. — Z. Erkrank. Atm. org., 1982, 158, 1—2, 117—124.
KESTLE G.D., ABBOTT D.V., KUBICA P.G. — Am. Rev. Respir., Dis.] 1967, 95, 6, 1 041—1 052.
KIEWIET A.A., THOMPSON J.E. — Tubercle, 1970, 51, 2, 296—299.
KLARE C.K., ABELES H., ARONSOHN H.M. — Am. Rev. Respir. Dis., 1967, 95, 1—3, 103—106.
KOVACS N. — Bull. Un. int. Tuberc., 1966, 37, 351.
KREBS A. — Z. Tuberk., 1967, 127, 1—6, 133—140.
KREBS A. — Z. Erkrank. Atm. org., 1970, 133, 118—123.
LUCHESI M., MANCINI P. — Napoli, 1971, 264—277.
MARKS J. — Tubercle, 1969, 50, 1, 78—80.
MARKS J. — Tubercle, 1975, 56, 311—313.
MASAI H. — Kekkaku, 1974, 49, 1, 15—19.
MASAI H. — Kekkaku, 1979, 54, 5, 297—302.
McSWIGGAN D.A., COLLINS C.N. — Tubercle, 1974, 55, 4, 291—297.
MEISSNER GERTRUD., ANZ W. — Am. Rev. Respir. Dis., 1977, 116, 6, 1 057—1 064.
MIHĂILESCU P., BĂRBULESCU E., ILINCA LIDIA și colab. — Probl. Tuberc., 1984, 19, 51—67.
MILLER J.W., HORNE N.W. — Lancet, 1979, 1, 1 176—1 178.
MITCHISON D.A., SELKON J.B. — Bull. Un. int. Tuberc., 1959, 29, 3, 358—368.
MUTHUSWAMY P., JAIN B., SHERER R., SABLE R. — Am. Rev. Respir. Dis., 1987, 135, 4, A 458.
NARAIN RAJ, NAGANA K., LAL PYARA — Am. Rev. Respir. Dis., 1972, 105, 4, 578—585.
NASSAL J., BREUNIG W., SCHNEDELNACH U. — Prax. Pneumol., 1974, 23, 12, 667—674.
NASTA M., CIOCLOV, BOGDĂNESCU V. — Bull. Un. int. Tuberc., 1959, 29, 369—387.
NASTA M. — Rev. Roum. Méd., 1962, 8, 3, 404—407.
NASTA M. — Ftiziologia, 1962, 11, 3, 193—204.
ORTBALS W.D., MARR J.J. — Am. Rev. Respir. Dis., 1978, 39—45.
PALMER C., LONG M. — Am. Rev. Respir. Dis., 1966, 94, 553—568.
PARROT R., BRAUN M., GAILLARD P., SORS CH., GROSSET J. — Rev. Mal. Respir, 1979, 7, 501—503.
PETERS M., RUF B., SCHURMANN D., MAUCH N., SCHRÖDER K.N., POHLE H.D. — Am. Rev. Respir. Dis., 1989, 4, A 399.
PINCHING ANTHONY J. — Tubercle, 1987, 68, 1, 65—69.
PINNER M. — Am. Rev. Respir. Dis., 1935, 32, 424.
RÎBKA L.N., MAKAREVICI H.M., VINOGRADOVA R.G. — Probl. Tuberk. 1981, 7, 57—60.
ROBAKIEWICZ MARIA, ORZYBANSKI ST. — Am. Rev. Respir. Dis., 1974, 109, 6, 613—620.
ROSENZWEIG D.Y. — Am. Rev. Respir. Dis., 1976, 113 (supl. 53).
RUF. B., JANTZKE G., SCHÜRMANN D., BREHMER W., POHLE H.D. — Am. Rev. Respir. Dis., 1989, 139, 4, 2, A 146.
RUNYON E.H. — Bull. Un. int. Tuberc., 1959, 29, 396—410.
RUNYON E.H. — Tubercle, 1974, 55, 3, 235—240.
RUNYON E.H. — Am. Rev. Respir. Dis., 1976, 113, 6, 715.
SAITO H., TASAKA H., OSASA S., YAMURA T., FUKUHARA T., YAMADA A. — Am. Rev. Respir. Dis., 1974, 109, 5, 572—576.
SAITO H. — Kekkaku, 1976, 51, 6, 233—239.
SCHAEFER B.W. — Am. Rev. Respir. Dis., 1965, 92, 6, 85—93.
SCHAEFER B.W. — Am. Rev. Respir. Dis., 1968, 97, 1—3, 18—23.
SCHAEFER B.W., BIZU K.J., JENKINS P.A., MARKS J. — Br. Med. J., 1969. 2, 412.
SELKON J.B. — Tubercle, 1969, 50, 1—4, 70.
SELKON J.B. — Tubercle, 1969, 50, 1 (supl. 70—78).
SELKON J.B., THOMAS H.E., BALL J.D. — Tubercle, 1975, 56, 295.
SMYTH J.T., PORTER M.R. — Tubercle, 1967, 48, 273—280.

Scanned with OKEN Scanner

SNIDER D.E.J., HOPEWELL P.C., MILLS J., REICHMEN L.B. — Am. Rev. Respir. Dis., 1987, 136, 492—496.
STANFORD J., ROOK G. — Bull. Un. int. Tuberc., 1982, 57, 1, 29.
TACQUET A., TISON F., ROOS P., DEVULDER B. — Ann. Inst. Pasteur, 1967, 112, 1—3, 378.
TSUKAMURA M. — Tubercle, 1967, 48, 1—4, 311—338.
TSUKAMURA M. — Am. Rev. Respir. Dis., 1973, 108, 3, 679—682.
TSUKAMURA M. — Kekkaku, 1976, 51, 9, 269—372.
TSUKAMURA M. — Kekkaku, 1976, 51, 4, 447—448.
VIALLIER J. — Rev. Tuberc. Pneumol., 1970, 34, 5—8, 621—622.
VIRTAMEN S. — Acta Tuberc. Scand., 1961, 40, 171—174.
ZVETINA R.J., REISNER D., FISHMAN H. — Chest., 1974, 66, 3, 340.
ZYKOV M.P., ROULET H., GAYA N. — Bull. World Health Org., 1967, 37, 927—938.
YAMAMOTO M., OGURA Y., SUDO K., HIBINO S. — Am. Rev. Respir. Dis., 1967, 96, 773—778.
YEAGER H.jr., RALEIGH W.J. — Am. Rev. Respir. Dis., 1973, 108, 3, 547—552.
YOUMANS P.G., PARLETT C.R., YOUMANS S. ANNE — Am. Rev. Respir. Dis., 1961, 83, 6, 903—905.
WAYNE G.L., RUNYON H.E. — Am. Rev. Respir. Dis., 1969, 100, 732—734.
WENDT L.S., GEORGE L.K., PARKER C.B. — Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 122, 2, 259—263.
WIYSMÜLLER G., NARAIN R., MAYURNATH S. — Am. Rev. Respir. Dis., 1968, 97, 3, 429—443.
WOLINSKY E. — Am. Rev. Respir. Dis., 1979, 119, 1, 107—159.

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂŢI ÎN SARCOIDOZĂ (PROBLEME DE ETIOLOGIE, PATOGENEZĂ ŞI DIAGNOSTIC)

O. BERCEA

Introducere

De peste trei decenii cercetarea medicală pneumologică manifestă un interes insistent faţă de problematica sarcoidozei, numărul lucrărilor consacrate subiectului crescînd de la un an la altul într-un ritm tot mai accelerat.

Începînd din 1958 au avut loc, la interval de trei ani, congrese mondiale privind sarcoidoza, ultimul la Milano (1987), iar pe continentul european s-au organizat, între congresele mondiale, mai multe simpozioane şi conferinţe cu aceeaşi temă (Geneva, 1971; Berlin-R.D.G., 1976; Siena, 1979; Novi Sad, 1980; Sorrento, 1983; Modena, 1985; Viena, 1986). Din 1980, sfera de preocupări a „sarcoidologilor" s-a lărgit, manifestările ştiinţifice vizînd nu numai sarcoidoza, dar şi restul bolilor cu substrat morfologic granulomatos. Din 1986, apare în Italia periodicul „Sarcoidosis", conceput drept „o revistă internaţională a sarcoidozei şi altor dezordini granulomatoase" iar, din 1987, s-a înfiinţat „Asociaţia mondială pentru sarcoidoză şi alte dezordini granulomatoase" (WASOG). În ţara noastră pot fi citate trei manifestări ştiinţifice consacrate sarcoidozei, două organizate la Iaşi de Clinica de Pneumoftiziologie (1975 şi 1988) şi o a treia de filiala USSM-Sibiu (1980).

Progrese notabile s-au înregistrat în ultimii ani mai ales în domeniul imunologiei, imunochimiei şi imunomorfopatologiei sarcoidozei. Aceste progrese au contribuit la perfecţionarea diagnosticului, ajutat la ora actuală de tehnici de investigaţie de asemenea perfecţionate şi aplicate pe scară mult mai largă decît în trecut (lavaj bronhoalveolar fibrooptic, biopsii pulmonare, explorări radioizotopice).

În cele ce urmează ne propunem să trecem în revistă cîteva din achiziţiile noi în studiul sarcoidozei, cu accent pe cele prezentînd interes pentru diagnosticul clinic şi de laborator al bolii.

Abrevieri folosite în text:
ACE = enzima angiotensin-convertază
AMDGF = factorul de creştere (fibroblastică) eliberat de macrofagele alveolare
B = limfocit B
BCDF = factorul de diferenţiere a limfocitelor B
BCGF = factorul de creştere a limfocitelor B
CI = complexe imune
CIC = complexe imune circulante
DC_4 = marker antigenic al T_h

Scanned with OKEN Scanner

DC_8 = marker antigenic al T_8
FBN = fibronectină
gIFN = gamma-interferon (interferon imun)
Ig = imunoglobuline
IL-1 = interleukină-1
IL-2 = interleukină-2
LACE = ACE din LBA
LBA = lavaj bronhoalveololar (sau fluidul extras prin LBA)
Li = limfocit
LZM = lizozim
M = macrofag
MA = macrofag alveolar
MCF = factorul chemotactic pentru monocite
MIF = factorul de inhibiție a migrației macrofagelor
NCF = factorul chemotactic pentru neutrofile
OKT_4 = anticorp monoclonal specific pentru DC_4
OKT_8 = anticorp monoclonal specific pentru DC_8
PGE_2 = prostaglandină E_2
PMN = polimorfonucleare
SACE = ACE serică
S—^{67}Ga = scintigrama cu ^{67}Ga
T = limfocit T
T_h, T_4 = limfocit T-*helper* (ajutător)
T_s, T_8 = limfocit T-supresor

Probleme de etiologie

Etiologia sarcoidozei rămîne **necunoscută,** în ciuda acumulării unui mare număr de cercetări vizînd identificarea unui agent cauzal exogen și/sau unei condiții de teren specifice.

Agent cauzal exogen? Etiologia infecțioasă a fost cel mai intens explorată fără ca vreuna din numeroasele ipoteze propuse (bacterii, virusuri, fungi) să fi putut fi confirmate (Böttger, 1973; Rosen. 1988).

Unele cercetări au sugerat, totuși, natura *transmisibilă* a sarcoidozei prin inocularea omogenatelor de țesut sarcoidotic la șoareci, urmată de formarea granuloamelor epitelioide caracteristice și de conversiunea reacției Kweim (Mitchell și Rees, 1980). Cum însă leziuni similare pot fi provocate — deși cu o frecvență mai mică — și prin inocularea de omogenate de țesuturi normale, rezultatele amintite au fost considerate drept echivoce (Siltzbach, 1980).

Ipoteza etiologiei *tuberculoase* (sau micobacteriene) a fost respinsă de majoritatea autorilor, de cel puțin trei decenii. O mică proporție de cazuri „intermediare", la care tabloul radiologic al sarcoidozei se asociază cu izolarea de micobacterii din țesutul biopsat, rămîn, totuși, greu de interpretat (Mitchell și Scadding, 1974).

Preocupările privind eventualele relații dintre sarcoidoză și infecțiile micobacteriene, deși sporadice, persistă pînă în ultimii ani sub forma ipotezei rolului posibil al unor forme *modificate* de micobacterii, care și-au pierdut caracteristicile clasice de colorabilitate, morfologie, cultivabilitate și infectiozitate. Astfel, în materialul biopsat, s-au putut evidenția la cîteva cazuri de sarcoidoză forme cocobacilare acidorezistente alături de forme bacilare

Scanned with OKEN Scanner

tipice (Cantwell, 1981, 1982), fapt care a sugerat ipoteza prezenței unor bacterii cu „perete deficitar" (micobacterii sau corinebacterii). Izolarea de sferoplaști ai bacteriilor acidorezistente din biopsii cutanate de la bolnavi de sarcoidoză a fost raportată, pe cîteva cazuri, și de Graham și colab. (1987).

O ultimă ipoteză se referă la formele *ultrafiltrabile* ale micobacteriilor. Recent, Khomenko, Golyshevskaya și colab. (1980) au izolat pe medii și evidențiat electronooptic din ultrafiltratele lichidului de LBA recoltat de la bolnavi de sarcoidoză tuberculoză și alte boli netuberculoase, forme particulare de micobacterii cu aspect polimorf (cocoide, ultrafine și virionoide). Proporția izolării acestor forme a fost de 76,6% în sarcoidoză, 30,4% în tuberculoză și 13% în bolile netuberculoase. La o proporție apreciabilă din cazuri aceste forme au putut fi izolate și din sînge. Morfologia formelor menționate a fost similară în tuberculoză și sarcoidoză. Inocularea la animale a produs o alveolită însoțită de granuloame. Din leziuni s-au putut reizola formele micobacteriene ultrafiltrabile. Deocamdată unică și neconfirmată, cercetarea prezintă interes prin faptul că relația germen-boală este susținută de dovezi experimentale tinzînd spre satisfacerea postulatelor Henle-Koch.

Mai mulți agenți exogeni *neinfecțioși* au fost, de asemenea, incriminați în cursul anilor (polen de pin, unele argile, diverși compuși organici), dar respectivele ipoteze nu mai prezintă azi decît un interes istoric.

Rol dominant al terenului? Factorii de teren sînt frecvent invocați în sarcoidoză, mulți autori acordîndu-le un rol preponderent. În trecut, s-a postulat existența unui „teren sarcoidotic" sau a unei „diateze sarcoidotice". Ideea nu și-a pierdut actualitatea, ea putînd fi regăsită și la unii autori contemporani (Mlczoch, 1986).

În ipoteza primatului factorului endogen, specificitatea agentului etiologic nu este obligatorie, boala putînd deveni un „sindrom polietiologic". Cu sau fără agent exogen specific, sarcoidoza se caracterizează însă printr-un *răspuns imun dereglat*, căruia cercetările ultimilor ani i-au descifrat principalele trăsături (vezi „Probleme de patogeneză"). Originea acestui răspuns dereglat este însă un alt aspect obscur al sarcoidozei. El ar putea fi indus de agentul specific însuși sau de o infecție preexistentă (virus, bacterie sau formă filtrabilă), ipoteze propuse dar încă nedemonstrate. O ipoteză este cea a predeterminării *genetice* a răspunsului imun dereglat la o fracțiune de populație, ipoteză care a acumulat în timp unele argumente clinice și experimentale (Thomas și Hunninghake, 1987) și anume:

a) la animale, răspunsul imun a putut fi corelat cu prezența unor antigene din regiuni determinate ale complexului HLA (HLA-D, analog cu H_2-I la șoarece);

b) apariția mai frecventă a sarcoidozei la gemeni, în unele familii sau unele grupuri etnice;

c) studiul genotipului uman, evidențiind o corelație între unele particularități genotipice și sarcoidoză.

Tentativele de a verifica asocierea cu prezența antigenelor HLA-A,B,C au dat rezultate contradictorii, dar un studiu efectuat în India a raportat o corelație semnificativă cu HLA-DR7, antigen din regiunea, în care sînt lo-

Scanned with OKEN Scanner

calizate la om genele răspunsului imun (Gardner și colab., 1981). Un studiu mai complet a fost recent întreprins de Kunikane și colab. (1987), care au testat la 53 de pacienți japonezi cu sarcoidoză endotoracică prezența antigenelor HLA-A,B,C, DR și DQ. Frecvența antigenului HLA-DR_w52 a fost de 79,2% la bolnavi, față de 50,9% la grupul de control, diferență statistic semnificativă. Diferențele au fost însă nesemnificative pentru HLA-A,B,C. După autori, rezultatele sugerează că antigenele HLA-DR joacă un rol semnificativ în patogeneza sarcoidozei. Ei subliniază, de asemenea, necesitatea aprofundării cercetărilor în acest domeniu, unele din rezultatele lor permițînd ipoteza unei neomogenități genetice, încă nestudiate, a entității clinice a sarcoidozei.

În același sens în Europa poate fi citat studiul raportat de Goebel și Novack (1986) pe 73 de bolnavi din R.F.G. la care pe limfocitele B antigenul HLA-DR5 a fost găsit semnificativ mai frecvent la sarcoidotici decît la voluntarii normali (52% față de 13%).

Probleme de patogeneză

Alveolita sarcoidotică. În sarcoidoză, formarea granulomului este precedată și însoțită de o stare inflamatoare difuză a alveolelor pulmonare (alveolită). Alveolita furnizează materialul celular necesar organizării granulomatoase a procesului, care, ulterior, poate genera fibroză ireversibilă. La ora actuală secvența alveolită-granulom-fibroză (fig. 23) este o noțiune general acceptată (Crystal și colab., 1981; Garret și colab., 1984).

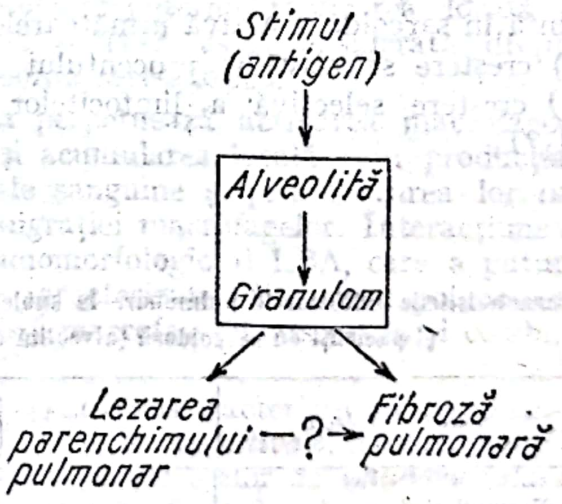


Fig. 23 — Patogeneza sarcoidozei pulmonare (după *Garret* și colab., 1984, modificat).

Stimulul care declanșează răspunsul imun (necunoscut) are drept rezultat inițial o *hipercelularizare* difuză a parenchimului pulmonar, evidentă atît pe fragmentele de plămîn prelevate biopsic, cît și în LBA recoltat prin bronhoscopie fibrooptică. Celulele acumulate sînt în majoritate macrofage și limfocite T (Li T) și, în proporții mai mici, limfocite B, plasmocite și mastocite. Atît macrofagele, cît și limfocitele se află în stare de *activare* munologică (tabelul XXVII).

TABELUL XXVII

Indicatori (markeri) ai activării macrofagelor şi limfocitelor T în sarcoidoză
[după datele literaturii, referate de *Thomas şi Hunninghake* (1987)]

Macrofage	Limfocite T
1. Capacitate crescută de a elibera radicali de oxigen (O_2^-, H_2O_2, $OH^\bullet$) şi enzime microbicide	1. Se află în proliferarea activă (încorporare crescută de [^{3}H]-timidină)
2. Capacitate crescută, independentă de O_2 (vezi mai sus), de a liza germenii intracelulari	2. Formează rozete cu eritrocitele de oaie la 37°
3. Eliberare *spontană* de interleukină-1 (la cele neactivate, numai după stimulare) 4. Capacitate crescută de a interacţiona cu sistemul de coagulare-fibrinoliză 5. Hiperfixare de ^{67}Ga (comparativ cu macrofagele neactivate)	3. Secretă spontan *limfokine:* — factor de inhibiţie a migraţiei macrofagelor — factor inhibitor al leucocitelor — factor chemotactic al monocitelor — interleukina-2 (IL-2) — gamma-interferon — factori de stimulare a diferenţierii celulelor B în plasmocite

Populaţia celulară alveolitică, crescută de 2—5 ori faţă de normal, prezintă în sarcoidoza activă următoarele trăsături specifice (tabelul XXVIII): *a*) creştere selectivă a procentului limfocitelor („alveolită limfocitară"); *b*) creştere selectivă a limfocitelor $T_h(DC_4^+)$ şi o creştere a raportului T_h/T_s.

TABELUL XXVIII

Caracteristicile celulelor T pulmonare la subiecţi normali, pacienţi cu fibroză pulmonară (FP) şi pacienţi cu sarcoidoză (alveolită de intensitate înaltă sau scăzută)*

Subiecţi şi pacienţi	Li T în LBA (%)	Raport DC_4^+/DC_8 **	Proliferare spontană a Li T (dpm/10^5 celule)***
Normali	6 ± 1	1,8 ± 0,2	750 ± 160
Pacienţi cu FP	5 ± 2	1,9 ± 0,3	980 ± 230
Pacienţi cu sarcoidoză			
— alveolită intensă	42 ± 8	12,3 ± 2,3	5 610 ± 920
— alveolită slabă	16 ± 9	1,3 ± 0,2	1 230 ± 480

* după *Hunninghake şi colab.* (1983), modificat; cifrele reprezintă medii ± eroare standard.
** identificare prin anticorpi monoclonali OKT_4 şi OKT_8 murini.
*** proliferarea spontană a Li T pulmonare, evaluată prin măsurarea încorporării [^{3}H]-timidinei în ADN după 96 de ore de cultură

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXIX arată că macrofagele din LBA cresc de 3,5 ori, limfocitele de aproape 40 de ori, T_h — de 90 de ori, T_s — de 16 ori, iar Li B — de 20 de ori. Numărul şi procentul neutrofilelor este rareori modificat. Rezultă că în restructurarea populaţiei celulare alveolare contribuţia substanţială o are acumularea T_h, astfel încît în cifre absolute MA şi T_h domină citologia alveolitei sarcoidotice.

TABELUL XXIX

Concentraţia diferitelor tipuri celulare în LBA (x 10^6/ml lichid) în sarcoidoza activă şi inactivă, fibroza pulmonară idiopatică şi la martori. Valori rotunjite

[după *Hunninghake şi colab.* (1981), *Hunninghake* şi *Crystal* (1981), *Bartmann* (1983)]

Macrofage	9,3	15,8	32,4	17,0
Limfocite	0,7	1,1	27,0	3,3
Limfocite T	0,51	0,81	24,8	2,9
T-*helper*	0,23	0,36	20,8	1,3
T-supresoare	0,12	0,20	1,9	1,0
Limfocite B	0,05	0,08	1,0	
Neutrofile	0,1	4,0	0,6	0,2

În patogeneza alveolitei sarcoidotice, cuplului macrofag-limfocit T îi revine rolul esenţial. Cele două tipuri de celule interacţionează prin intermediul mediatorilor pe care îi eliberează autoîntreţinînd şi amplificînd procesul inflamator şi imun (fig. 24).

Într-o primă etapă, stimulul (necunoscut) activează macrofagele alveolare, care, eliberînd interleukină-1 (IL-1), activează la rîndul lor fracţiunea T_h a limfocitelor autohtone. T_h activate secretă o gamă variată de mediatori, printre care IL-2 şi IFN-imun, care stimulează puternic replicarea locală a celulelor. Prezenţa concomitentă a IL-1 şi IL-2 este considerată drept factor primar al limfocitozei T_h din alveolita sarcoidotică.

În sens invers ($T_h \rightarrow M$), limfocitoza perpetuează activarea macrofagelor prin producţie de interferon imun şi acumularea locală prin producţia factorului chemotactic pentru monocitele sanguine şi prin blocarea lor *in situ* datorită factorului de inhibiţie a migraţiei macrofagelor. Interacţiunea MA-Li T este sugerată şi de studiul imunomorfologic al LBA, care a putut evidenţia asociaţii limfocito-macrofagice caracterizate prin emperipoleza celulelor T_h, T_s şi T_o, în jurul unui aceluiaşi macrofag (Maarsseeven şi colab., 1987).

Se poate conchide că în sarcoidoză elementul caracteristic al răspunsului imun este proliferarea *în exces* a limfocitelor T_h *activate*, în detrimentul limfocitelor T_s, în alţi termeni — un deficit al proceselor de *imunomodulare* a căror origine, deşi încă necunoscută, nu poate fi atribuită, potrivit unor date recente, unui defect funcţional al celulelor T-supresoare (Saltini şi colab., 1987), ci, mai degrabă, unor particularităţi interesînd macrofagele şi/sau limfocitele T_h.

Se presupune că în sarcoidoză momentul iniţial al răspunsului imun este fagocitarea, prelucrarea şi apoi prezentarea antigenului limfocitelor T de către macrofagele alveolare. În acest sens, s-a arătat că procentul MA prezentatoare de antigen, caracterizate prin markerul antigenic RFD 1 identifi-

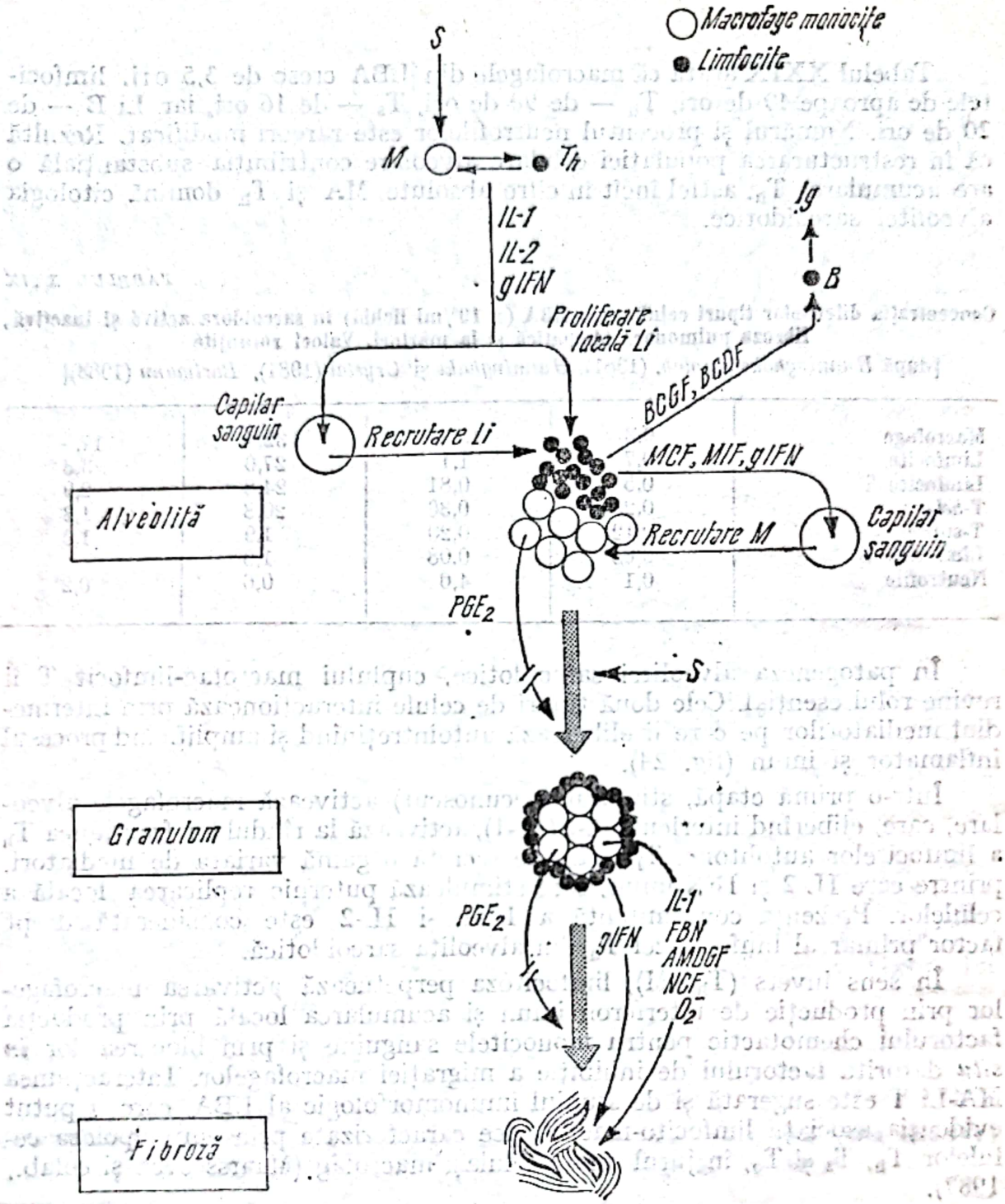


Fig. 24 — Imunopatogeneza sarcoidozei pulmonare (ipoteze actuale). Un stimul necunoscut, posibil un antigen, activează macrofagele și limfocitele T_h alveolare. Interacțiunea $M-T_h$ este mediată de *IL-1*, eliberată de *M*, și de *IL-2* și *gIFN*, eliberate de T_h. *IL-1*, *IL-2* și *gIFN* declanșează, prin proliferare locală și recrutare chemotactică din sînge, o acumulare masivă de limfocite activate, la care se adaugă, prin aceleași mecanisme, acumularea macrofagelor activate, mediată de limfokinele eliberate de T_h *(MCF, MIF, gIFN)*. Alte limfokine *(BCGF* și *BCDF)* mediază producția locală, policlonală, de imunoglobuline. La formarea granulomului sarcoidotic contribuie mediatorii care perpetuează activitatea macrofagelor și le blochează migrarea *(gIFN, MIF)*, precum și persistența stimulului, greu degradabil de către macrofage, care induce transformarea lor epitelioidă și gigantocelulară. Se presupune că în dezvoltarea fibrozei sarcoidotice un rol important revine mediatorilor care stimulează proliferarea fibroblastelor *(IL-1, gIFN, FBN, AMDGF* ș.a.). PGE_2 produsă de macrofagele activate acționează ca inhibitor al formării granuloamelor și dezvoltării fibrozei.

cat prin anticorpi monoclonali, este mai mare decît la normali (Ainslie și colab., 1987) și că *in vitro* MA sarcoidotice, nu însă și cele recoltate de la normali, au capacitatea de a prezenta antigene, ca PPD, celulelor T, fapt care explică în mare parte activarea limfocitară (Ina și colab., 1987).

În inițierea și întreținerea răspunsului imun, celulele interreactive, care exprimă prin markeri antigenici de suprafață genele din regiunea HLA-DR, joacă rolul esențial. S-a demonstrat, de exemplu, că în sarcoidoză MA „mature", caracterizate prin markerul 25 Fg, sînt mult mai numeroase în LBA decît la martori și că ele exprimă mai marcat markerul HLA-DR și distribuția citoplasmică a IL-1, aceste celule fiind considerate drept caracteristice pentru sarcoidoza activă (Neuchrist și colab., 1987). S-a arătat, de asemenea, că celulele T purtătoare ale antigenelor de tipul I (la om, HLA-DR) sînt mai numeroase la pacienții cu sarcoidoză activă decît la cei cu sarcoidoză inactivă sau la martori și că aceste celule sînt exclusiv T_h (Costabel și colab., 1985). Rezultate similare au comunicat Crystal și colab. (1986), care subliniază că celulele $T\text{-}DC_4^+\text{-}DR^+$ secretă exagerat IL-2, care stimulează proliferarea limfocitară locală.

Un alt efect al proliferării T_h activate este hiperproducția intralezională de *imunoglobuline*, datorită limfokinelor care stimulează creșterea și diferențierea Li B (factorul de creștere al Li B și factorul de diferențiere al Li B). Acest efect este demonstrat de titrul înalt al imunoglobulinelor din LBA, de creșterea numărului de plasmocite în LBA, proporționlal cu al T_h, și de faptul că numai T_h pulmonare pot activa spontan celulele B. Mare parte din producția de Ig este, prin urmare, nespecifică.

Excesul activității celulelor T_h este însă limitat la compartimentul *lezional* (focare active) al organismului bolnav (Hunninghake și Crystal, 1981). Caracterul „compartimental" al dezordinilor imunologice caracteristice sarcoidozei reiese clar din trăsăturile net diferite și deseori opuse ale răspunsului sistemic, care traduce o *scădere* a imunității celulare (limfopenie periferică, cu IL-2 scăzută și raport T_h/T_s subnormal, IDR negativă la PPD și la alte antigene ubicuitare). Studii recente la nivel molecular au arătat că activarea genei IL-2 a $T_h\text{-}DR^+$ este absentă în sînge și că expresia ei la T_h este rapid pierdută, cînd celulele sînt cultivate *in vitro* (scoase din focare). De asemenea, MA nu exprimă *spontan* gena IL-1, ceea ce exclude rolul ipotetic al unei anomalii constituționale a MA (expresie exagerată a genei IL-1). Toate acestea sugerează că stimulii din focare sînt indispensabili pentru a menține activarea T_h într-o stare exagerată (Crystal și colab., 1986).

Tot o origine focală se atribuie în prezent și *hipergammaglobulinemiei* sarcoidotice cu titruri crescute la antigene variate (mycoplasme, virusuri, autoanticorpi), frecvent observată în sarcoidoza activă și clasic atribuită unei hiperreactivități umorale *sistemice* policlonale, azi pusă la îndoială (Bartmann, 1983).

Rolul *complexelor imune* în sarcoidoză este încă neclar, dar, ipotetic, ele ar putea constitui stimulul care inițiază procesul granulomatos. Frecvența evidențierii complexelor imune circulante (CIC) variază în literatură între 8 și 70% cu o medie de 51% (Bartmann, 1983). După Ossi și colab. (1987), 61% din 72 de bolnavi de sarcoidoză au avut CIC, iar din cei pozitivi 78% prezentau o formă activă de boală. În LBA s-au găsit CI la 27/72 de bolnavi (38%), nu totdeauna simultan în sînge și LBA Unele lucrări semnalează ba-

Scanned with OKEN Scanner

lanţa *inversă* dintre nivelul CIC şi răspunsul proliferativ al Li T periferice la stimularea *in vitro* cu proteină bacteriană. Se poate presupune că CIC activează celulele T_8, care inhibă răspunsul la stimulul antigenic (Yogawa şi colab., 1987).

În sarcoidoză, o mică proporţie de bolnavi, care evoluează, de regulă, spre fibroză, au în LBA proporţii crescute de neutrofile. Date recente sugerează că macrofagele alveolare modulează migrarea PMN spre spaţiile alveolare prin eliberarea de chemotaxine şi factori inhibitori (Sibille şi colab., 1987). *Mastocitele* din LBA variază în sarcoidoză între 0,01 şi 0,8% (la martori sub 0,1%), mai numeroase în formele active ($p < 0,01$). Numărul lor corelează foarte semnificativ cu numărul T_h ($p < 0,001$); ele sînt găsite şi pe biopsiile de mucoasă bronşică, în număr similar cu cel din bronşita cronică (Cintorino şi colab., 1987).

Granulomul sarcoidotic este un grup circumscris şi compact de celule epitelioide, macrofage şi gigante multinucleate, înconjurat de limfocite şi fibroblaste. Necroza cazeoasă este, de regulă, absentă. Caracterul nespecific al granuloamelor de acest tip a fost deseori subliniat. Ele pot fi observate ca „reacţii sarcoide" în condiţii variate (infecţii, neoplasme, boală Crohn, beriliază, alveolite alergice extrinseci ş.a.). Identificarea imunohistochimică a ACE în granuloamele sarcoidotice a fost propusă ca element de diagnostic diferenţial (Rosen, 1988).

Granulomul sarcoidotic aparţine categoriei granuloamelor *imune*, care, faţă de granuloamele „de corp străin", au drept trăsătură distinctivă amplificarea imunologică a procesului granulomatos, semnalată de acumularea Li T la periferie.

În dezvoltarea granuloamelor sarcoidotice s-au descris, pe baza datelor morfologice şi autoradiografice, următoarele stadii (Cain şi Kraus, 1980):

a) exsudaţie (predominanţă a limfocitelor);

b) granulom recent (predominanţa celulelor epitelioide);

c) granulom fibrozant (circumscriere prin fibre de colagen, cu penetraţie centripetă);

d fibroză avansată (paucicelulară).

În leziunile pulmonare, infiltraţia alveolitică şi granuloamele coexistă. Între ele pare a exista o relaţie de proporţionalitate inversă; în stadiile iniţiale predomină alveolita, iar în cele mai tardive, granuloamele, relaţie observată atît pe prelevatele biopsice de la bolnavi, cît şi la animalele cu boli granulomatoase experimentale (Rosen şi colab., 1987; Bernaudin şi colab., 1987).

Celula predominantă în granuloamele ce au depăşit stadiul iniţial este cea *epitelioidă*, derivată din macrofagele care au fagocitat materiale din mediul lezional ambiant, de exemplu: limfocite alterate (Fuse şi colab., 1980). Celulele gigante multinucleate, conţinînd ocazional corpi Schaumann sau, mai rar, corpi asteroizi, derivă din celulele epitelioide, prin fuzionarea acestora (Barth, 1982).

Microscopia electronică a arătat că celulele epitelioide au caractere morfologice care indică o intensă activitate metabolică şi secretoare precum şi o mobilitate amoeboidă. Trăsături, în parte similare, prezintă şi limfocitele din granuloame (Morgenroth, 1983; Tamura şi colab., 1987).

Scanned with OKEN Scanner

Sub aspect patogenetic, se admite că limfokinele eliberate de T_h activate joacă un rol important în formarea granuloamelor prin recrutarea chemotactică a monocitelor sanguine şi prin blocarea macrofagelor în interstiţiul pulmonar. Este posibil, nu însă demonstrat, ca macrofagele să crească numeric şi prin replicare locală.

Cît priveşte maturarea şi diferenţierea macrofagelor în celule epitelioide şi gigante, gruparea lor în structuri granulomatoase precum şi perpetuarea stării lor de activare se crede că aceste procese sînt efectul persistenţei prelungite a stimulilor locali greu degradabili (germeni?, complexe imune?, resturi celulare?), granulomul sarcoidotic fiind considerat drept expresia morfologică a conflictului dintre antigenul nedigerabil şi macrofage (Thomas şi Hunninghake, 1987; Rosen, 1988).

Modularea proceselor imune în sarcoidoză. Pe întreg parcursul lui, răspunsul imun este modulat de jocul influenţelor stimulatoare şi inhibitoare. În faza activă a bolii, acest răspuns este *amplificat* (hipercelularizare alveolitică, cu limfocitoză T, raport T_h/T_s crescut şi eliberare de limfokine, urmată de organizare granulomatoasă). Natura hiperreactivităţii imune, cantonată în focarele lezionale, nu este cunoscută (predeterminată genetic?, indusă de un antigen specific?, mixtă?). Dimpotrivă, în fazele inactive sau stabile ale bolii, influenţele inhibitoare devin preponderente. Astfel, limfocitoza T diminuează, iar raportul T_h/T_s tinde să revină spre normal (vezi tabelele XXVIII şi XXIX). Celulele T_h, localizate *exclusiv* la periferia granulomului, joacă probabil un rol în limitarea şi modularea reacţiei granulomatoase. Este de asemenea cunoscută acţiunea de *inhibare* a granuloamelor de către PGE_2 secretată de macrofage (Thomas şi Hunninghake, 1987; Rosen, 1988).

Concepţia patogenică actuală a sarcoidozei interpretează comportamentul anormal al sistemului imun şi formarea granulomului drept rezultatul reacţiilor de stimulare şi al mediatorilor eliberaţi de celulele activate. Această interpretare, deşi deschide o perspectivă nouă înţelegerii patogenezei sarcoidozei, rămîne în mod inevitabil ipotetică şi lacunară, datorită limitelor metodologice ale studiului *in vitro* al celulelor (scoase din mediul lor biologic) şi complexităţii extreme a reglării interacţiunilor celulare (Bartmann, 1983).

Fibroza pulmonară în sarcoidoză. Un procent relativ redus (10-15) din cazurile de sarcoidoză cu afectarea parenchimului pulmonar evoluează spre fibroză, cu distorsionarea ireversibilă a arhitecturii pulmonare. Natura şi mecanismul fibrozei sarcoidotice sînt încă imperfect cunoscute.

Microscopia electronică a arătat că în biopsiile pulmonare fibre de colagen sînt prezente în interiorul şi la periferia granuloamelor, precum şi între granuloamele agregate. La 45% din cazuri, granuloamele sînt înconjurate de un inel fibrilar, conţinînd celule alungite, din care unele cu morfologie sugerînd o activitate resorbtivă a colagenului. La majoritatea cazurilor, procesul fibrotic este discret şi neuniform distribuit. În afara ariilor granulomatoase, interstiţiul prezintă semne de alveolită limfocitară discretă, cu fibroză puţină sau absentă. Fibroza interstiţială intensă s-a întîlnit numai la 10% din cazuri (Basset şi colab., 1986).

Radiologic, fibroza nu poate fi afirmată cu certitudine decît în prezenţa opacităţilor retractile, de tip liniar şi, eventual, cavitar (Flower, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

Datele bronhografice sugerează că o parte din distorsiunile fibrotice, vizibile pe radiografii, sînt legate de stenozele bronșice create de granuloamele vindecate din mucoasă (Turner-Warwick, 1986).

Sub aspect patogenetic, prevalează opinia potrivit căreia fibroza rezultă din stimularea fibroblastelor de către celulele granulomului și nu prin procese cicatriceale secundare inflamației (vezi fig. 23).

Proliferarea sporită a fibroblastelor este modulată, cel puțin în parte, de marcrofagele alveolare activate, care eliberează în cantități crescute *fibronectină* și *factor de creștere derivat din macrofage* (AMDGF). Acționînd împreună, cei doi mediatori stimulează proliferarea fibroblastelor, aflate în stare de nereplicare. Fibronectina are rolul unui prim semnal de „competență" permițînd fibroblastelor să parcurgă prima parte a fazei G_1 din ciclul celular, iar AMDGF al unui semnal de „progresiune" permițînd în continuare celulelor să încheie procesul de replicare. Producția de fibronectină și AMDGF este inhibată de colchicină (Rennard și colab., 1988).

Tot ca factori de creștere a fibroblastelor umane, cu rol posibil în sarcoidoză, acționează sinergic IL-1 și interferonul imun, ambii eliberați spontan de celulele bronhopulmonare în sarcoidoza activă, nu însă și în plămînul normal, ca și unele proteine ale țesutului conjunctiv și produși ai plachetelor. Pe de altă parte, PGE_2, produsă de macrofage și fibroblaste, poate juca un rol important în modularea procesului fibrotic, acționînd ca un semnal inhibitor al proliferării fibroblastelor și influențînd tipurile de colagen produse (Thomas și Hunninghake, 1987).

Riscul de evoluție fibrogenă este crescut la bolnavii la care LBA prezintă procente mari de neutrofile.

Probleme de diagnostic

Investigații diagnostice

Metode biopsice. Biopsia pulmonară pe *torace deschis (open lung biopsy)* are în sarcoidoză un randament diagnostic de aproape 100%, iar informațiile pe care le furnizează sînt mai ample decît în cazul biopsiilor ganglionare (Eskehazy, 1980, 1987). Cum însă sursele de țesut granulomatos sînt, în această boală, multiple (mucoasă bronșică, ganglioni mediastinali, ganglioni prescalenici ș.a.) și accesibile prin metode mai puțin invazive, cîmpul ei de aplicație a fost, în practică, mai restrîns decît în alte boli interstițiale difuze (de exemplu: fibrozele pulmonare idiopatice).

S-a extins în schimb, odată cu introducerea bronhoscopiei fibrooptice, biopsia pulmonară *transbronșică*, procedeu mai simplu și mai sigur, cu complicații rare și, în general, benigne. În sarcoidoză, metoda dă un procent ridicat de rezultate pozitive (82% global, 50% în stadiul 0, 72% în stadiul I, 90% în II și 100% în III), motiv pentru care poate fi considerată drept un procedeu de elecție (Cipriani și colab., 1987).

Randamentul ei diagnostic rămîne, totuși, inferior celui al biopsiei chirurgicale și aceasta datorită dimensiunilor mici ale fragmentului biopsat, care, în cca 20% din cazuri, nu conține țesut alveolar sau nu permite o interpretare concludentă. Din acest motiv, prelevările multiple (4—10), din teri-

Scanned with OKEN Scanner

torii diferite, sînt considerate drept indispensabile (Gilman și Wang, 1980; Roethe și colab., 1980)

Testul Kweim (tabelul XXX) este un test biopsic, care evidențiază inflamația granulomatoasă cutanată dezvoltată la locul introducerii unei suspensii de țesut sarcoidotic. Sensibilitatea și specificitatea testului variază, între altele, cu încărcătura în antigen a materialului inoculat, de unde necesitatea de a se folosi antigene standardizate la ora actuală disponibile numai în cîteva țări (Bartmann, 1983: Albera și colab., 1987).

TABELUL XXX

Testul Kweim (cutanat)
(după *Bartmann*, 1983)

Sensibilitate dependentă de:
1. Calitatea materialului inoculat
2. Stadiul și durata bolii

Stadiu	*% pozitivi*
I	80—90
II	50—70
III	30
extratoracică	25

3. Negativarea prin corticoterapie

Specificitate dependentă de:
1. Calitatea materialului inoculat
2. Numărul și structura grupelor comparate

Teste fals pozitive:
obișnuit: 2%, izolat: 10%

Lavajul bronhoalveolar (LBA) este folosit pe o scară tot mai largă în diagnosticul bolilor difuze ale interstițiului pulmonar. Examenele de laborator uzual aplicate sînt: evaluarea densității celulare în lichidul recuperat și formula citologică, deseori completate cu determinări imunologice, biochimice și enzimatice.

O anchetă internațională recentă (Klech și colab., 1986) a arătat că LBA a devenit o metodă de rutină în 57 din cele 62 de centre din 19 țări care au participat la anchetă. În sarcoidoză, LBA este aplicat sistematic în cvasitotalitatea centrelor, foarte frecvent chiar la cazurile din stadiul I.

Examenul evidențiază în sarcoidoză o alveolită limfocitară (vezi tabelele XXVIII și XXIX), care constituie un element de *orientare* diagnostică, atunci cînd se asociază cu un context radioclinic evocator. Alveolita nu este însă un semn sensibil și nici specific în diagnosticul sarcoidozei. Absența sa nu exclude diagnosticul, limfocitoza alveolară lipsind, după unii autori, pînă la 32% din cazuri (Venet, 1985). Pe de altă parte alveolita limfocitară se întîlnește și în pneumonitele de hipersensibilitate, unele fibroze pulmonare idiopatice, pneumoconioze, pneumopatii iatrogene. După Milleron (1988), peste 80% din alveolitele limfocitare sînt sarcoidoze sau pneumonite de hipersensibilitate. În diferențierea lor se ține seama de raportul T_h/T_s, foarte cres-

Scanned with OKEN Scanner

cut în sarcoidoză şi scăzut în pneumonitele de hipersensibilitate (tabelul XXXI). În absenţa evaluării subseturile limfocitare, limfocitoza din LBA are valoare diagnostică redusă (Chang, 1986).

TABELUL XXXI

Rezultatele lavajului bronhoalveolar în cele trei principale alveolite limfocitare
(după *Milleron* şi colab., 1988)

	Normal		Sarcoidoză	PSH*	Tuberculoză
	Nefumători	Fumători			
Celularitate totală	150×10^3 ml	450×10^3 ml	↑↑	↑↑↑	↑↑
% limfocite	10%	5%	↑↑	↑↑↑	↑↑
T_4/T_8	1,5–2	1–1,5	↑↑	↓	↑

* pneumopatii de hipersensibilitate.

Avantajele LBA faţă de biopsia pulmonară pe torace deschis sînt deseori subliniate: caracterul neagresiv şi repetabilitatea investigaţiei, explorarea unui teritoriu alveolar mult mai întins, rata redusă a complicaţiilor, în general benigne şi reversibile, şi gama largă a informaţiilor furnizate (Galbenu, 1985).

Un argument esenţial în favoarea metodei, în privinţa căruia opiniile nu sînt însă unanime, este caracterul reprezentativ al citologiei LBA pentru structura histopatologică a biopsiilor pulmonare. Unele cercetări au constatat o remarcabilă concordanţă a tipurilor şi numărului celulelor din LBA şi a celor extrase din biopsii (Haslam şi colab., 1980; Hunninghake şi colab., 1981; Bernaudin şi colab., 1979).

S-a obiectat, însă, că limfocitoza semnalată de LBA nu poate fi considerată drept un criteriu sigur al *alveolitei* sarcoidotice, deoarece nu distinge limfocitele distribuite difuz în infiltratele interstiţiale sau libere în alveole, de cele integrate în granuloame iar faptul că, deseori, limfocitoza LBA (reflectînd intensitatea alveolitei) însoţeşte o hiperfixare a ^{67}Ga (reflectînd masa granuloamelor) nu concordă cu datele histologiei cantitative, demonstrînd o balanţă *inversă* între intensitatea alveolitei şi cea a procesului granulomatos (Turner-Warwick, 1981). Observaţii de acest gen, precum şi altele, justifică rezerva cu care unii autori privesc aportul de informaţie diagnostică al LBA, prin comparaţie cu cel al examenului histologic (Martin şi colab., 1983; Daniele şi colab., 1985; Davis şi colab., 1978).

Rezultatele examinării LBA prezintă variaţii semnificative în funcţie de tehnica de prelevare şi prelucrare a materialului patologic (Klech şi colab., 1986). În sfîrşit, distribuţia heterogenă a leziunilor în plămîni limitează, într-o anumită măsură, atît pentru biopsii, cît şi pentru LBA, validitatea informaţiilor diagnostice. Ipoteza potrivit căreia celularitatea alveolară, reflectată de LBA, este o „oglindă„ a histopatologiei, de asemenea neuniformă, a interstiţiului pulmonar este pusă sub semnul întrebării. Astfel, Peterson şi colab. (1988), practicînd LBA în cel puţin două zone pulmonare, constată

Scanned with OKEN Scanner

că, la 43% din cazurile cu limfocitoză depășind 30%, acest rezultat s-a obținut numai pe unul din cele două (sau mai multe) din eșantioanele de LBA testate, fapt care confirmă heterogenitatea topografică a alveolitei limfocitare. Aceeași repartiție inegală și heterogenă a zonelor de alveolită activă a putut fi demonstrată practicînd LBA duble în zonele cu fixare maximă și — respectiv — minimă a ^{67}Ga (Perrin-Fayolle și colab., 1985).

Metode radiologice. Radiologia clasică rămîne, în sarcoidoza endotoracică, o metodă diagnostică indispensabilă atît pentru evaluarea inițială a cazurilor, cît și pentru urmărirea evoluției lor.

Imaginile radiologice continuă să fie clasificate pe „tipuri" sau „stadii", în funcție de prezența sau absența adenopatiei și/sau anomaliilor parenchimatoase (*0* = imagine normală, *I* = adenopatie, *II* = adenopatie + anomalii pulmonare și *III* = anomalii pulmonare, deseori cu stigmate de fibroză). Unele imagini atipice creează dificultăți de diagnostic și clasificare (adenopatii sau opacități parenchimatoase, unilaterale, treceri din stadiul II în I sau din stadiul III în II, asimetrie marcată a opacităților pulmonare, apariția de pleurezii, calcificări sau opacități în „sticlă mată" ș.a.). Frecvența acestor imagini atipice este de 15—30% (Stender, 1983). Unele modificări, recent propuse, ale clasificării stadiale internaționale (Samir și colab., 1987) se deosebesc relativ puțin de clasica schemă Wurm, Reindel și Heilmeyer (1958).

Unele cercetări, în special cele vizînd studiul corelațiilor dintre imaginea radiologică și alți parametri cantitativi (teste funcționale, de exemplu), au apelat la notațiile semicantitative ale clasificării internaționale a imaginilor *pneumoconiotice*, adoptată de Biroul Internațional al Muncii (ILO, 1972, 1980). Se poate cita, astfel, clasificarea propusă de McLoud și colab. (1982), care, pentru sarcoidoză, adaugă notațiilor clasificării internaționale ILO/UC (1972) categoria opacităților „reticulonodulare" (x, y, z) și notații noi pentru opacitățile în „sticlă mată" (alveolare), mărimea ganglionilor mediastinali și retracțiile hilare. Cu această clasificare, autorii au obținut corelații mai bune cu testele funcției respiratorii, decît folosind clasificarea clasică. Alți autori, folosind aceeași clasificare (ILO/UC), propun o extindere a gradațiilor semicantitative ale „profunziunii" (densității opacităților parenchimatoase), de la 9 la 18, prin însumarea scorurilor separate pentru cei doi plămîni și notarea separată a semnelor radiologice de fibroză (Haslam și Turner-Warwick, 1985).

Computertomografia vizualizează mult mai bine decît radiologia clasică ganglionii mediastinohilari (Stender, 1983), demonstrînd că, virtual, toate compartimentele mediastinale conțin frecvent adenopatii de diverse grade (Sider și colab., 1987). În plus, ea furnizează informații densimetrice privind afectarea interstițiului pulmonar.

Leziunile interstițiale se traduc prin: îngroșarea umbrelor pereților bronșici (45%), dilatații neregulate ale umbrelor vasculare pulmonare (40%), umbre micro- sau macronodulare (22%), creșterea densității unor arii localizate (42%), afectare pleurală sau subpleurală (45%) și adenopatii (98%) (Nishimura, 1987). Sensibilitatea computertomografiei cu mare rezoluție (secțiuni de 1 mm la fiecare 10 mm) este net superioară celei a radiografiei clasice (Stanislas-Leguern și colab., 1987).

Scintigrama cu ^{67}Ga ($S\text{-}^{67}Ga$). Citratul de ^{67}Ga, injectat intravenos, se fixează pe fracțiunile lizozomale ale celulelor tumorale, dar și în focarele

inflamatoare de diferite etiologii inclusiv cea sarcoidotică. Ca etapă preliminară, ^{67}Ga este legat de proteinele plasmatice predominant de transferină și apoi preluat de celule, în cazul sarcoidozei, de macrofagele activate. Fixîndu-se atît pe leziunile gangliopulmonare, cît și pe cele extrarespiratorii, scintigrama cu ^{67}Ga oferă un criteriu de evaluare a masei granuloamelor sarcoidotice active, distribuite în organism. Hiperfixarea pulmonară este evaluată fie semicantitativ, prin comparație cu zonele fiziologice de fixare maximă (ficat) și minimă (părțile moi ale umărului și gîtului), fie cantitativ, prin stabilirea unui index de fixare.

În sarcoidoza activă, S-^{67}Ga este pozitivă la 94% din cazuri, ceea ce ilustrează sensibilitatea ridicată a metodei (Klech și colab., 1981). Față de radiografia clasică, ea furnizează informații suplimentare asupra extensiei și activității procesului sarcoidotic (Alberts și colab., 1981). În cursul corticoterapiei, fixarea ^{67}Ga scade mult mai rapid decît umbrele radiologice, fapt care arată că, în cursul regresiunii procesului, radiografia devine mai sensibilă. Astfel o S-^{67}Ga pozitivă nu reflectă numai histologia granulomatoasă (Rossi și colab. au identificat ^{67}Ga fixat pe macrofage „libere" din LBA) iar una negativă nu exclude prezența granuloamelor (Turner-Warwick, 1981). În același sens, Rizzato și colab. (1987) arată că sensibilitatea S-^{67}Ga este mai ridicată decît a radiografiei în studiile pe termen scurt, dar, în timp, acest avantaj se pierde, radiografia devenind mai sensibilă.

Rezonanța magnetică are un aport inferior S-^{67}Ga în vizualizarea glandelor lacrimale și salivare, iar în materie de adenopatii hilare nu dă date suplimentare. În plus, rezoluția ei spațială este inadecvată pentru studiul interstițiului (Barter, 1986; Langer și colab., 1987).

Epurarea respiratorie a [^{99m}Tc]*-DTPA* (dietilentriaminopentaacetat) inhalat ca aerosoli, care explorează permeabilitatea epiteliului alveolar, este frecvent accelerată în sarcoidoză. Dusser și colab. (1986), care au găsit valori patologice la 24% din cazurile explorate, arată că anomalia se însoțește de opacități parenchimatoase, teste funcționale alterate și SACE crescută, rămînînd însă necorelată cu alveolita limfocitară.

Explorări funcționale respiratorii. Clasic, sarcoidoza, boală difuză a interstițiului pulmonar, generează dezordini de tip *restrictiv* (reducerea volumelor statice, scăderea complianței pulmonare și anomalii ale schimbului gazos). Puțin studiat în trecut, sindromul *obstructiv* sarcoidotic, avînd ca substrat morfologic granuloamele și/sau fibroza bronhiilor și structurilor peribronșice, se află de mai mulți ani în atenția cercetătorilor.

Obstrucția căilor *centrale* este o trăsătură a cazurilor avansate (stadiul III), în timp ce, cea *periferică*, evidențiată prin teste speciale (vezi Duțu și Jienescu, 1984), se întîlnește cu o frecvență remarcabilă (30—43%), mai ales la bolnavii din stadiile I și II. Frecventă (27—50%) este, de asemenea, și hiperreactivitatea bronșică nespecifică (Konietzko și Faupel-Bauer, 1986).

După Duțu și colab. (1986, 1988) și Jienescu și colab. (1989), anomaliile funcționale, explorate cu o baterie amplă de teste, apar la majoritatea cazurilor (74%) încă din stadiul I al bolii (TL_{CO} scăzut la 12% din cazuri, volume statice reduse la 14%, recul elastic crescut la 28%, scăderea P_AO_2 la 24% și obstrucție bronșică la 42%). Obstrucția bronșică distală a fost găsită la 21—26% din cazurile cu volume și recul elastic normale. Autorii propun o stadializare nouă, *radiofuncțională*, a sarcoidozei, cu divizarea stadiilor I și III în cîte două substadii (IA, cu tablou funcțional normal, IB, cu anomalii func-

Scanned with OKEN Scanner

ţionale; IIIA, cu anomalii funcţionale ameliorate sub tratament, şi IIIB, cu anomalii ireversibile, probabil fibrotice). Cunoscut fiind faptul că tabloul radiologic nu este un criteriu fidel al gradului perturbărilor funcţionale, se consideră că stadializarea propusă oferă puncte de reper mai sigure în fixarea conduitei terapeutice şi, mai ales, în urmărirea cazurilor. Se arată că testele reculului elastic sînt cele mai sensibile în semnalarea deficitelor funcţionale şi în studiul dinamicii lor.

Teste biochimice. În sarcoidoză, *angiotensin-convertaza* (ACE), enzimă care converteşte angiotensina I în angiotensina II (vasoactivă) şi inactivează bradikinina, este crescută, atît în ser (SACE), cît şi în ţesutul sarcoidotic. Concomitent se înregistrează şi o creştere a *lizozimului seric* (LZM) şi alveolar.

Datele literaturii arată că atît ACE, cît şi LZM sînt produse ale macrofagelor activate. În ganglionii sarcoidotici, concentraţia ACE şi LZM este mult mai mare decît în ţesutul pulmonar. Macrofagele alveolare recoltate de la bolnavii de sarcoidoză au o activitate enzimatică de cinci ori mai mare decît celulele normalilor nefumători. Macrofagele şi celulele epitelioide, cultivate *in vitro*, eliberează atît ACE, cît şi LZM. ACE este sintetizată nu numai de sistemul monocite/macrofage, dar şi de endoteliile vasculare, iar LZM — şi de neutrofile, epitelii şi celule secretoare din diferite organe (Bartmann, 1983).

O anchetă internaţională, bazată pe informaţiile primite din 12 centre (3 296 de teste), a arătat că SACE este crescută la 57% din cele 1 941 de cazuri de sarcoidoză investigate (27% în stadiul 0, 5,6% în stadiile I şi III şi 72% în stadiul II). Proporţia cazurilor „fals pozitive" a fost de 95% (beriloză, silicoză, diabet, pneumonite de hipersensibilitate, lepră, ciroză biliară primară, micoze ş.a.). Fără să fie un test foarte sensibil şi specific, conchid autorii, el se dovedeşte valoros în monitorizarea evoluţiei bolii. În medie, din totalul testelor pozitive, 86% sînt exacte, în schimb 40% din testele negative sînt inexacte (fals negative) (Study şi James, 1986). Limitele largi de variaţie ale procentului bolnavilor de sarcoidoză cu SACE şi LZM crescute sînt redate în tabelul XXXII, iar datele privind specificitatea lor, în tabelul XXXIII.

TABELUL XXXII

Frecvenţa creşterii SACE şi LZM în sarcoidoză
[după *Bartmann* (1983), modificat]

Sarcoidoză	SACE şi LZM crescute (% bolnavi)
activă	65—90
inactivă sau în remisiune completă	⩽ 20
Stadiul 0	20—45
I	35—60
II	55—75—> 90
III	40—60

Specificitatea SACE este mai mare decît cea a LZM, chiar în bolile importante sub aspectul diagnosticului diferenţial, dar LZM este mai sensibil. Astfel, în sindromul Loefgren, trec patru luni pînă ce 100% din bolnavi au valori crescute ale SACE, în timp ce LZM creşte odată cu apariţia eritemului nodos (Bartmann, 1983).

La bolnavii de sarcoidoză, ACE este crescută şi în LBA, iar creşterea se află într-o corelaţie semnificativă cu creşterea SACE la cazurile cu localizări exclusiv endotoracice. În sarcoidozele diseminate, SACE este mai crescută decît LACE, sursa ei fiind dublă: pulmonară şi extrapulmonară (Stanislas-Leguern şi colab., 1981). Nivelul seric al enzimei reflectă ţesutul granulomatos din întregul organism şi nu numai leziunile endotoracice, motiv pentru care el se află într-o bună corelaţie cu hiperfixarea *totală* a ^{67}Ga (Matthuswamy şi colab., 1987).

TABELUL XXXIII

Boli cu valori crescute ale SACE şi LZM (în afara sarcoidozei)
[după *Bartmann* (1983), modificat]

% cazuri	SACE	LZM
< 2	BPOC, astm, fibroze pulmonare idiopatice, boală Hodgkin, limfoame	
2–10	Tuberculoză, boală Paget, cancer epidermoid	
11–20	Alveolite alergice exogene, sclerodermie, ciroză biliară primară, micobacterioze	Limfom, colită ulceroasă
21–50	Berilioză, silicoză, azbestoză. diabet, polimiozită acută	Fibroză pulmonară idiopatică, tuberculoză, tumori pulmonare, poliartrită cronică, boală Krohn activă, plasmocitom
> 50	Tiroidite, osteoartrită, limfangioleiomiomatoză, boală Gaucher, talcoză, lepră, hepatită virală, ciroză hepatică	Adenopatie hilară TBC, mononucleoză infecţioasă, nefrită, leucemie mieloidă, reticuloze, policitemie, osteomioscleroză, boală Hodgkin

Diagnosticul de activitate şi semnificaţia lui prognostică

Sarcoidoza *activă* prezintă semne radiologice şi de laborator (markeri), exprimînd starea de conflict actual între gazdă şi agentul etiologic necunoscut (tabelul XXXIV). Absenţa semnelor menţionate indică inactivitatea procesului morbid fie *ab initio* prezentă, fie dobîndită prin regresiune spontană sau tratament.

În etapa iniţială a diagnosticului, clinicianul are nevoie de date privind intensitatea activităţii bolii şi extensia ei în organism, din care să poată culege unele indicii asupra prognosticului (rezoluţie?, cronicizare?, fibroză?). Experienţa a arătat că valoarea markerilor tradiţionali (simptome, stadiu

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXXIV

Indicatori (markeri) ai activității sarcoidozei
[după *D.G. James* (1981), modificat]

Clinici	Biochimici	Imunologici
— Eritem nodos	— Hipercalcemie	— Complexe imune circulante
— Uveită	— Hipercalciurie	— Limfocite *T-helper* în LBA
— Erupție maculopapulară	— SACE	— Raport DC_4^+/DC_8^+ crescut în LBA
— Dactilită	— LACE	
— Poliartralgii	— Lizozim seric	— Raport DC_4/DC_8 scăzut în sînge
— Miopatie	— Colagenază serică	— Lanțuri kappa și lambda ușoare
— Neuropatie	— β_2-microglobulină	
— Cicatrice cheloide	— Hidroxiprolină urinară	
— Splenomegalie	— Glucuronidază	
— Adenopatii	— Neopterină	
— Tumefacția glandelor salivare și lacrimale	— Fibronectină	
— Aritmii cardiace		
— Imagine R_x		
— Factor de transfer		
— Angiografie cu fluoresceină		
— IDR la PPD		
— Test Kweim-Siltzbach		
— Hiperfixare a ^{67}Ga		
— Scintigrama miocardică pozitivă (^{201}Thallium)		

radiologic, teste funcționale, determinări extratoracice etc.) este relativ limitată în evaluarea activității bolii . Astfel, absența simptomelor nu exclude activitatea, anomalia radiologică — chiar extinsă — nu permite *per se* afirmarea ei, iar tabloul histopatologic este, izolat de context, nespecific și deseori neconcludent. De asemenea, evoluția bolii este greu previzibilă, indiferent de intensitatea activității ei inițiale; de unde, rolul dominant în materie de aprecieri prognostice și decizii terapeutice pe care urmărirea în timp a tendinței evolutive spontane cu ajutorul aceloraşi markeri îl păstrează (Huchon, 1983; Selroos, 1984; Perrin-Fayolle, 1984).

În ce măsură apariția noilor markeri (citologia și biochimia LBA, S-^{67}Ga, SACE și LACE etc.) a schimbat situația este o problemă controversată încă. Markerul ideal trebuie să fie specific pentru organul (plămîn), compartimentul tisular (interstițiu, lumen alveolar) sau totalitatea focarelor din organism și pentru populația celulară (macrofage, limfocite) pe care le explorează. În plus, el trebuie să reflecte fidel activitatea locală a procesului (activarea celulelor) și să anticipeze evoluția spontană a bolii. Niciunul din noii markeri nu satisface însă condițiile amintite (Junod, 1981).

Scanned with OKEN Scanner

Cu toate acestea, S-^{67}Ga, limfocitoza din LBA și SACE corelează satisfăcător (peste 70%) cu activitatea clinică apreciată după criteriile tradiționale. Informațiile pe care acești markeri le oferă au caracter *complementar* și, integrate în contextul diagnostic, se dovedesc foarte utile (Lawrence și colab., 1981; Beaumont și colab., 1981), apreciindu-se, însă, că tentativele de definire a activității bolii *numai* prin noii markeri, cu excluderea faptelor clinice, constituie o „falsă filozofie" (Turner-Warwick, 1981).

Se recunoaște însă că, utilizate ca instrumente de *monitorizare*, ele oferă o bună imagine a fazei celulare a procesului și a direcției dezvoltării bolii clinice (Selroos, 1984).

În legătură cu depistarea precoce a sarcoidozelor cu risc evolutiv *fibrozant*, lipsa de corelații sigure ale markerilor de activitate actualmente disponibili cu evoluția defavorbilă a bolii (vezi mai sus) creează în continuare probleme dificile de prognostic și conduită terapeutică. Unele criterii imunobiologice, ca neutrofilia LBA, nelegată de infecții intercurente, prezența colagenazei în LBA, alterările surfactantului alveolar, lactoferina serică ș.a., care par a semnala debutul procesului de fibroză, sînt insuficient studiate (Perrin-Fayolle, 1984).

Bibliografie

AINSLIE G.M., POULTER L.W., DU BOIS R.M. — Alveolar macrophage subpopulations and disease intensity in sarcoidosis, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 4.

ALBERA C., VIBERTI L., GHIO P. și colab. — The Kweim test (KT) in 52 cases of suspected sarcoidosis. Evaluation of test sensitivity and specificity, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 55.

ALBERTS C., VAN DER SCHOOT J.B., VAN DESTSELAAR, BREAT M. C.P., ROOS C.M. — ^{67}Ga scintigraphy, serum lysosime and angiotensin-converting enzyme in pulmonary sarcoidosis, Sarcoidosis, p. 398—403, Pergamon Press, New York, 1981.

BARTMANN K. — Prax. Klin. Pneumol., 1983, 37, 506—516.

BASSET F., SOLER P., HANCA A. — Sarcoidosis, 1986, 3, 130.

BEAUMONT D., LARZAL J.J., HERRY J.Y., SAPENE M., KERNEC J., DELAVAL P., DE LABARTHE B. — Serum angiotensin converting enzyme and bronchoalveolar lavage in the evalution of sarcoidosis, Sarcoidosis, p. 434—439, Pergamon Press, New York, 1981.

BÖTTGER D. — Z. Erkrank Atm. org., 1974, 139, 25—92.

BUCHALI K., CHRIST R., SEHRT I. — Z. Erkrank Atm. org., 1987, 169, 122—130.

CHANG J., TEIRSTEIN A.S., CHUANG M.T., ROSEN M.L., PADILLA M.L., BROWN L.K. — Sarcoidosis, 1986, 3, 158.

CIPRIANI A., DI VITTORIO G., FESTI G., TOMMASINI A. — The diagnosis of sarcoidosis using transbronchial lung biopsy, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 49.

COSTABEL U., BROSS K.J., RÜHLE K.H., LÖHR G.W., MATTHYS H. — Am. Rev. Respir, Dis., 1985, 131, 337—342.

CRYSTAL R.G., GADEK V.J., FERRANS V.J., FULMER J.D., LINE B.R., HUNNINGHAKE G.W. — Am. J. Med., 1981, 70, 542—564.

CRYSTAL R.G., ROBERTS G.W., HUNNINGHAKE G.W., GADEK J.E., FULMER J.D., LINE B.R. — Ann. Intern. Med., 1981, 94, 73—94.

CRYSTAL R.G., BITTERMAN P.B., RENNARD S.I., HANCE A.G., KEOGH B.A. — New Engl. J. Med., 1984, 310, 154—166, 235—244.

CRYSTAL R.G., MARTINET Y., YAMAUCKI K. — Sarcoidosis, 1986, 3, 136.

DALQUEN P. — Sarcoidosis, 1986, 3, 129.

Scanned with OKEN Scanner

DANIELE R.P., ELIAS J.A., EPSTEIN P.E., ROSSMAN M.D. — Ann. Intern. Med., 1985, 102, 93.
DAVIS G.S., BRODY A.R., CRAIGHEAD J.E. — Am. Rev. Respir. Dis., 1978, 118, 7.
DE REMME R.A. — Prax. Klin. Pneumol., 1983, 37, 519—522.
DUSSER D.J., COLLIGNON G.J., STANISLAS-LEGUERN G., BARRITAULT L.G., CHRETIEN J., HUCHON G.J. — Am. Rev. Resp. Dis., 1986, 134, 493—497.
DUȚU ȘT., JIENESCU Z. — Ghid de investigații funcționale respiratorii, Edit. Medicală, București, 1984.
DUȚU ȘT., JIENESCU Z. — Sarcoidosis, 1986, 3, 167.
DUȚU ȘT., JIENESCU Z., UNGUREANU L. — Variations of lung elastic recoil in patients with diffuse interstitial lung disease under treatment, The XXIIIth Congress of SEPCR (abstr.), Atena, 1988.
ESKENASY AL. — Pneumoftiziologia, 1980, 29, 1—13.
ESKENASY AL. — Morphol. Embryol., 1987, 33, 111—121.
FERLINZ R. — Diagnostik in der Pneumologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1986.
FLOWER C.D.R. — Sarcoidosis, 1986, 3, 131.
GARDNER J., KENNEDY H.G., HAMBLIN A., JONES E. — Thorax, 1984, 39, 19—22.
GARRET K.C., RICHERSON H.B., HUNNINGHAKE G.W. — Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 130, 477—483.
GILMAN M.J., WANG K.D. — Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 122, 721.
GRAHAM D.Y., MARKESICH D.C., KALTER D.C., YOSHIMURA H.H. — Isolation of spheroplasts of acid-fast bacteria gram sarcoid tissue and not from controls, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 9.
HASLAM P.L., TURTON C.W.G., HEARD B. și colab. — Thorax, 1980, 35, 9—18.
HUCHON G.J. — Sarcoidosis, 1986, 3, 132—133.
HUNNINGHAKE G.W., FULMER J.D., YOUNG R.C. jr., GADEK J.E., CRYSTAL R.G. — Am. Rev. Respir. Dis., 1979, 120, 49—57.
HUNNINGHAKE G.W., GADEK J.E., KAWANAMI O., FERRANS V.J., CRYSTAL R.G. — Am. J. Pathol., 1979, 97, 149.
HUNNINGHAKE G.W., GADEK J.E., YOUNG R.C. jr., KAWANAMI O., FERRANS V.J., CRYSTAL R.G. — New Engl. J. Med., 1980, 302, 594—598.
HUNNINGHAKE G.W., CRYSTAL R.G. — New Engl. J. Med., 1981, 305, 429—434.
HUNNINGHAKE G.W., KAWANAMI O., FERRANS V.J., YOUNG R.C. jr., ROBERTS W.C., CRYSTAL R.G. — Am. Rev. Respir. Dis., 1981, 123, 407—412.
HUNNINGHAKE G.W., BEDELL G.N., ZAVALA D.C., MONICK M., BRADY M. — Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 634—638.
INA Y., YAMAMOTO M., TAKADA K. și colab. — Antigen presenting capacity in sarcoidosis, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 8.
IONESCU C., MIHĂESCU TR. — Patogenia actuală a sarcoidozei, Pneumoftiziologia, 1989 (sub tipar).
IONESCU JEANA, GALBENU P. — Probl. Tuberc., 1986, 21, 133—157.
JAMES D.G. — Conclusion: Angiotensin converting enzyme, Sarcoidosis, p. 362—365, Pergamon Press, New York, 1981.
JIENESCU Z., DUȚU ȘT. — Propunere de modificare a clasificării sarcoidozei pe baza unor criterii funcționale pulmonare, Pneumoftiziologia, 1989 (sub tipar).
JIENESCU Z., DUȚU ȘT., BÎSCĂ N., BARCAN FL., BISTRICEANU G., STOICESCU P., MIHĂLȚAN FL. — Probl. Tuberc., 1989 (sub tipar).
JUNOD A.F. — Conclusion: Assessement of activity and extent of the granulomatous process, Sarcoidosis, p. 409—413, Pergamon Press, New York, 1981.
KEOCH B.A., CRYSTAL R.G. — Thorax, 1982, 37, 1—10.
KEOCH B.A., HUNNINGHAKE G.W., LINE B.R., CRYSTAL R.G. — Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 256—265.
KHOMENKO A.G., GOLYSHEVSKAYA V.I., ELSHANSKAYA M.P. — Pneumoftiziologia, 1988, 37, 229—236.
KLECH H., KOHN H., KUMMER F., MOSTBECK A. — Value of different parameters for the assessement of activity in sarcoidosis: X-Ray,[67] Gallium

Scanned with OKEN Scanner

scanning, serum-ACE-levels and blood lymphocyte subpopulations, Sarcoidosis, p. 389—397, Pergamon Press, New York, 1981.
KUNIKANE H., ABE S., TSUNETA Y., NAKAYAMA T., TAJIMA Y., MISONOU J., WAKISAKA A., AIZAWA M., KAWAKAMI Y. — Am. Rev. Respir. Dis., 1987, 135, 688—691.
LANGER B., LOPEZ-MAJANO V., RHEE R., SPIGOS D. — Magnetic resonance imaging of sarcoidosis, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 82.
LAWRENCE E.C., GOTTLIEB M.S., TEAGUE R.B., LIBERMAN I., JHINGRAN S.G., ORMAN B.F. — Correlation of disease activity in sarcoidosis with serum angiotensin converting enzyme, ^{67}Gallium scanning and bronchoalveolar lavage, Sarcoidosis, p. 430—433, Pergamon Press, New York, 1981.
LYN Y.H., HASLAM P.L., TURNER-WARWICK M. — Thorax, 1985, 40, 501—507.
MAARSSEVEEN T.V., MULLINK H., STAM J., DE GROOT J., DE HAAN M. — Interactions between T helper/suppressor lymphocytes and macrophages in sarcoidosis, The XIth World Congress On Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 3.
MATTHYS H. — Sarcoidosis, 1986, 3, 131—132.
MCLOUD TH.C., EPLER G.R., GAENSLER E.A., BURKE G.W., CARRINGTON M.D. — Investigative radiology, 1982, 17, 129—138.
MILLERON B., LELEU-NAHMIAS G., CADRANEL J., LIOTE H., AKOUN G. — Med. Hyg. (Genève), 1988, 46, 2 396—2 400.
MITCHELL D.E., SCADDING J.D. — Am. Rev. Respir. Dis., 1974, 110, 774—802.
MORGENROTH K. — Prax. Klin. Pneumol., 1983, 37, 501—505.
NEUCHRIST C., KLECH H., POHL W. și colab. — Patterns of maturity in bronchoalveolar lavage (BAL) — macrophages (MØ) in sarcoidosis, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 5.
NISCHIMURA K., MIO T., NAGAI S. și colab. — Interstitial involvement of pulmonary sarcoidosis by X-ray CT, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 51.
OSSI E., BUSINARO M.A., LAZZARINI G. și colab. — Immune complexes in sarcoidosis. Evaluation in the peripheral blood and in the B.A.L., The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 13.
PERRIN-FAYOLLE M. — Med. Hyg. (Genève), 1984, 42, 3 018—3 026.
PERRIN-FAYOLLE M., GINDRE D., AZZAR D., MORET P., HARF R., TAVIOT B., BIOT N., PACHECO Y. — Rev. Pneumol. Clin., 1985, 41, 9—16.
PETERSON M.W., NUGENT K.M., JOLLES H., MONICK M., HUNNINGHAKE G. — Am. Rev. Respir. Dis., 1988, 137, 79—84.
REYNOLDS N.Y. — Sarcoidosis, 1986, 3, 134—135.
RENNARD S.I., BITTERMAN, OZAKI T., ROM W.N., CHRYSTAL R.G. — Am. Rev. Respir. Dis., 1988, 137, 181—185.
RIZZATO G. și colab. — Long-term follow-up of ^{67}Ga scans and BAL lymphocytes in untreated sarcoid patients. A world wide study from 9 centres in 7 different countries, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 83.
ROETHE R.A., FULLER P.B., BYRD R.B., HAFERMAN D.R. — Chest., 1977, 77, 400.
ROSEN Y. — Sarcoidosis, în: Pulmonary Pathology, Dail H.D., Hammer S.P. (red.) p. 417—446, Springer Verlag, New York, 1988.
ROSEN Y., ATHANASISADES T.J., MOON S., LYONS H.A. — Chest., 1978, 74, 122—125.
RUBIN R. — Broncho-alveolälre Lavage, în: Diagnostik in der Pneumologie, Ferlinz R. (red.), p. 136—147, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986.
SALTINI C., SPURZEM J.R., KIRBY M., CRYSTAL R.G. — The unbalanced activation of the helper T-cell population in the sarcoid lung is not due to a generalized supperessor T-cell defect, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 2.
SCADDING J.C. — Br. Med. J., 1960, 2, 1 617.
SELROOS O.B. — Sarcoidosis, 1984, 1, 45—49.
SHARMA O.P. — Sarcoidosis, 1986, 3, 128.
SIBILLE Y., MERRILL W.W., NEAGEL G.P., CARE S.B., COOPER J.A.D., REYNOLDS H.Y. — Regulation oi polymorphonuclear neutrophyls (PMN)

Scanned with OKEN Scanner

mobility „in vitro" by alveolar macrophages from patients with pulmonary sarcoidosis, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 5.
SIDER L., HOREJO D., HORTON E. — CT versus radiography in sarcoidosis, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 47.
SILVERSTEIN E., FRIEDLAND I., STANEL A.E. jr., SMITH P.R., DEASON D.R., LYONS H.A. — Pathogenesis of sarcoidosis mechanism of angiotensin converting enzyme elevation: T-lymphocyte modulation of enzyme induction in mononuclear phagocytes; enzyme properties, Sarcoidosis, p. 319—325, Pergamon Press, New York, 1981.
STANISLAS-LEGUERN G., CHOUDAT D., ARNOUX A., DURIEUX P., LACRONIQUE J., BAUMANN C., HUCHON G.J., MARSAC J.H., CHRETIEN J. — Prognostic value of angiotensin converting enzyme and alveolar lymphocytes in sarcoidosis, Sarcoidosis, p. 424—429, Pergamon Press, New York, 1981.
STANISLAS-LEGUERN G., LECLERC P., BAUMANN F.C. și colab. — Angiotensin converting enzyme in bronchoalveolar fluid and serum as indicators of spread of untreated sarcoidosis, Sarcoidosis, p. 356—361, Pergamon Press, New York, 1981.
STANISLAS-LEGUERN G., FRIJA J., MOREL P., HIRSCH A., LAVAL-JEANTET M., CHRETIEN J. — High resolution computed tomography in sarcoidosis, The XIth World Congress on Sarcoidosis (abstr.), Milano, 1987, p. 49.
STUDDY P.R., GERAINT JAMES D. — The specificity and sensitivity of serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis and other diseases. Experience in twelve centre in six different countries, Sarcoidosis, p. 332—344, Pergamon Press, New York, 1981.
THOMAS P.D., HUNNINGHAKE G.W. — Am. Rev. Respir. Dis., 1987, 135, 747—760.
TURNER-WARWICK M. — Conclusion: Assessement of the activity and extent of the granulomatous process. An appraisal, Sarcoidosis, p. 450—453, Pergamon Press, New York, 1981.
TURNER-WARWICK M. — Sarcoidosis, 1986, 3, 128—129.
VENET A., SANDRON D., ISRAEL-BIET D. — Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1985, 21, 465—476.
WARNER D.O., WARNER M.A., DIVERTIE M.B. — Am. Rev. Respir. Dis., 1988, 137, 90—94.
WURM K., REINDELL H., HEILMEYER L. — Der Lungenboeck im Röntgenbild, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958.
* * * — Bureau International du Travail. Instructions pour l'utilisation de la classification internationale du BIT des radiographies des pneumoconioses, (ed. rèvisèe, 1980), Sèrie Sècuritè, Hygiène et Mèdecine du Travail, (Genève), 1980, 22.
* * * — ILO/UC 1971 International Classification of Rëdiographs of the pneumoconioses, Med. Radiogr. Photogr., 1972, 48, 67—76.
* * * — Diagnosticul pneumopatiilor interstiţiale fibrozante (masă rotundă), A XIII-a Conferinţă Naţională de Pneumoftiziologie, Bucureşti, 1985; Pneumoftiziologia, 1986, 2, 143—184.

Scanned with OKEN Scanner

UNELE ASPECTE ACTUALE DE PATOLOGIE ȘI TERAPEUTICĂ BRONHOPULMONARĂ

AL. JELEA

Infecția bronșică repetată, cu eventualele ei consecințe — bronșita cronică, emfizemul și astmul bronșic —, este una din bolile cele mai frecvente, afectînd toate vîrstele, de la copii la vîrstnici, fiind deseori prima suferință după naștere și frecventă cauză de deces la bătrîni. În țările industrializate este una din cauzele principale de morbiditate, generînd un număr sporit de zile de incapacitate temporară de muncă.

Bronșita cronică — una din primele consecințe ale infecțiilor bronșice repetate —, fiind o boală răspîndită căreia bolnavii îi dau o atenție foarte mică sau marea majoritate o ignoră din cauza benignității ei inițiale și a duratei lungi și lente de evoluție, precum și din cauză ca simptomatologia se confundă cu cea dată de iritația habituală (tabagică sau profesională) devenind deranjantă doar în episoadele de acutizare (infecția supraadăugată) sau cînd se asociază fenomene bronhoobstructive (bronhopneumopatie cronică obstructivă sau bronhospasm și edem prin inducerea unei hiperreactivități bronhiolare) (14), are ca factori de risc: 1) *exogeni: a)* iritația bronșică (fum de tutun, poluanți industriali, poluanți atmosferici); *b)* infecția (virală, bacteriană, micotică); *c)* alergia și 2) *endogeni: a)* modificări anatomice (vegetații, hipertrofii amigdaliene, sechele postinfecții ș.a.); *b)* scăderea mijloacelor de epurare locală; *c)* scăderea apărării imunologice locale și generale.

Vom enumera mai jos efectele nocive ale celui mai frecvent factor de risc — fumul de tutun (poluant habitual) — care după J. Chrétien (8) reprezintă „cea mai formidabilă intoxicație colectivă" și care, din nefericire, cu toate demonstrațiile științifice, nu poate fi încă înlăturată. Aerosolul tabagic, rezultat din piroliza, pirosinteza și distilarea plantei este foarte bogat în produși toxici. Se pare că fumul (primar) inhalat direct este mai puțin toxic decît cel inhalat pasiv de fumător sau de cei din jur, cu toate că este în concentrație mai mică. În mare, patru grupe de substanțe sînt cele mai nocive: nicotina (anticolinergic, care menține fumătorul sub dependență); oxidul de carbon (efect hipoxic tisular); substanțe iritante (fenol, aldehidă, acroleină ș.a.) și cancerigene. Prin structura sa, aerosolul monodispersat al tutunului are o mare stabilitate în aer, crescînd riscurile la nefumători, iar prin mărimea sa (diametru aerodinamic sub 1 micron) pătrunde în plămînul profund , în special la nivelul bronhiolelor și al suprafeței de schimb.

La nivelul arborelui bronșic, efectele pot fi sintetizate astfel: *1)* bronhoobstrucție prin modificări ale mucoasei (edem, hipersecreție și spasm); *2)* modificări ale secreției bronșice (scad glicoproteinele neutre, cresc glico-

Scanned with OKEN Scanner

proteinele acide, ca și sulfomucinele acide) iar consecința acestor tulburări este modificarea proprietăților vîsco-elastice ale secreției și modificarea dinamicii ciliare cu modificarea *clearance*-ului mucociliar, efecte care în ultimă instanță favorizează infecția.

La nivelul bronhiilor mici, efectul toxic al oxidului de azot determină înlocuirea surfactantului prin mucus, ceea ce determină obstrucția lor, iar reducerea celulelor Clara atrage după sine scăderea citocromului P 450, care intervine în metabolismul carcinogenelor, în mecanismul antioxidant mediat de superoxiddismutază și în menținerea echilibrului proteaze-antiproteaze, știut fiind că acest echilibru are rol important în apărarea antielastică, împreună cu alfa$_1$-antiproteaza și alfa$_2$-macroglobulina. În concluzie, se poate spune că efectul asupra bronhiilor mici are un rol important în generarea emfizemului centrolobular.

Rolul lui nu se reduce numai la aceste consecințe, el avînd efect și asupra apărării imunologice a plămînului. Astfel, aerosolii tabagici modifică, pe de o parte, mediul în care se găsesc macrofagele (modificînd proprietățile surfactantului), pe de altă parte, macrofagul însuși (se știe rolul lui în apărarea plămînului). Crește, în primul rînd, cantitatea macrofagelor, mărimea lor (devin mai mari) și modifică structura (stocaj exagerat de lipofuscină), ceea ce duce la modificarea funcțiilor lui (reducerea fagocitozei, activarea nespecifică din astmul intrinsec ș.a.).

În legătură cu cel de-al doilea factor de risc exogen — infecția —, menționăm implicarea lui în geneza astmului.

Iamandescu Bradu (13) arată într-un studiu pe 600 de bolnavi că infecțiile acute ale căilor aeriene superioare pot induce astm bronșic, împărțind formele clinice de astm cu componentă infecțioasă în:

1. astm bronșic infecțios (postinfecțios, pe fond indemn, și bronșită astmatiformă, pe fond anterior bronșitic neobstructiv);
2. astm alergic sau intricare infecțioasă (astm alergic cu *triger* infecțios și astm alergic mixt);
3. astm alergic bacterian (sensibilizare microbiană);
4. astm bronșic secundar unor focare supurative (sindromul sinobronșic, sindromul rinobronșic, sindromul amigdalobronșic, bronșiectazii cu componentă bronșică astmatiformă).

La acestea noi vom adăuga și diskinezia traheobronșică, care, în cursul episodului infecțios, induce accese de tip astmatiform* . (Pentru mecanismul de producere al hiperreactivității bronșice, bronhospasmul prin intermediul factorului infecțios acut, vezi referatul din ediția anterioară a „Actualităților în Medicina Internă") (15).

Bronșita cronică se instalează insidios, de obicei la vîrstă adultă, simptomatologia fiind nealarmantă (tuse cu episoade intermitente de expectorație) cu care bolnavul se obișnuiește, iar medicul nu-i dă importanță. Bolnavul se adresează medicului cu ocazia unui episod infecțios sau în momentul în care se instalează bronhoobstrucția (bronhospasmul) și apar criza de dispnee sau dispneea de efort. Într-o lucrare anterioară am împărțit bronșita cronică în două stadii: *1)* stadiul de bronșită simplă a bronhiilor mari și mijlocii și *2)* bronhobronșiolita (bronșita bronhiilor mici).

---

* *Jelea Al.* — Contribuții la studiul diskineziei traheobronșice hipotone, Teză de doctorat, București, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

Herzog (11) clasifică bronşita în: *1)* bronşita cronică neobstructivă (bronşita cronică simplă); *2)* bronşiolita cronică (bronşita bronhiilor mici); *3)* bronşita cronică obstructivă; *4)* bronşita cronică astmatică. După acelaşi autor, bronşita cronică neobstructivă se manifestă prin semnele clasice ale bronşitei fără modificări ventilatorii şi sanguine (11). Forma de bronşiolită cronică are, în plus faţă de prima, semnele prinderii bronşiolare. Bronşita cronică obstructivă prezintă, în plus, expir prelungit, hipersonoritate, sibilante, dispnee de efort şi reducerea moderată a debitelor ventilatorii, iar în bronşita cronică astmatică apare hiperreactivitatea bronşică, cu bronhospasm şi edem al mucoasei (accese de dispnee), dispnee la eforturi mici şi repaus, modificări ventilatorii cu testele bronhomotorii pozitive.

Pe plan terapeutic, obiectivele vor fi:

1. În bronşita fără obstrucţie, împiedicarea instalării acesteia şi tratarea episodului infecţios. Scopul poate fi atins prin interzicerea iritantului habitual (tabagismul), hidratare suficientă (întrucît fluiditatea mucusului depinde de hidratarea generală a organismului), mucolitice (pentru fluidificrea expectoraţiei), gimnastică respiratorie (pentru obţinerea unei eliminări mai eficiente a expectoraţiei), vaccinare (imunostimulare) pentru protecţia bolnavului de episoadele infecţioase, în special în perioada anotimpului rece, şi, desigur, dacă toate aceste măsuri nu împiedică apariţia unui episod infecţios bacterian sau viral, tratamentul antibiotic cu adjuvantele respective.

2. În bronşita obstructivă, la mijloacele terapeutice arătate mai sus se mai adaugă bronhodilatatoarele şi antiastmasticele în funcţie şi de gradul hiperreactivităţii bronşice (tabelul XXXV).

TABELUL XXXV

Mijloacele terapeutice utilizate în bronşita cronică

COMBATEREA INFECŢIEI:

Antibiotice:
1. Peniciline (Penicilină; Ampicilină; Amoxicilină ş.a.)
2. Cefalosporine (Cefatrexyl; Cefalexină ş.a.)
3. Tetracicline (Tetraciclină; Doxiciclină)
4. Chinolone (Ofloxacină; Ciprofloxacină)
5. Macrolide (Eritromicină; Spiramicină)
6. Sulfamide (Cotrimoxazol)

COMBATEREA OBSTRUCŢIEI BRONŞICE:

Bronhodilatatoare:
1. Simpatomimetice (Salbutamol; Fenterol; Reproterol ş.a.)
2. Anticolinergice (Ipratropium)
3. Combinaţie 1 + 2 (Berodual)
4. Metilxantine (Miofilin, Aminofilin şi produse retard: Theo-Dur, Uniphylin, Bronhoretard, Solosin ş.a.)

Mucolitice: (Vezi tabelul XXXVI)

Antimediatoare:
1. Antihistaminice
2. Antileucotriene

Antiinflamatoare:
1. Corticoizi (preferabili locali) (Beclometason, Budesonid, Flunisolid)
2. Nidocromil (Tilade)

Stabilizatoare ale mastocitelor, macrofagelor şi celulelor epiteliale:
1. Cromoglicat de sodiu (Intal ş.a.)
2. Ketotifen (Zaditen ş.a.)
3. Nidocromil (Tilade)

Creşterea rezistenţei organismului: Imunostimulatoare (vezi tabelul XXXVII)
Ameliorarea schimbului gazos: Chineto- şi balneofizioterapie

Scanned with OKEN Scanner

Întrucît terapia bronşitei cronice este foarte cunoscută, în prezentarea de faţă nu ne vom ocupa decît de două aspecte ale tratamentului, care, în ultimii ani, au fost discutate mai mult în literatură: tratamentul mucolitic (fluidifiant) şi imunostimulator (vaccinarea), cu ajutorul acestuia din urmă încercîndu-se prevenirea episoadelor infecţioase sau, eventual, staţionarea lor.

Pentru a înţelege acţiunea fluidifiantelor şi raţionala lor utilizare, este necesar să facem cîteva precizări în legătură cu secreţiile bronşice (compoziţia şi rolul lor). Bariera mucociliară apără căile aeriene prin mecanisme de epurare mecanică (*clearance*-ul mucociliar) împotriva particulelor care au reuşit să se depună în ele. Apa reprezintă 95% din compoziţia secreţiilor, iar mucinele — 60-70% din compuşii solizi (glicoproteine-sialomucine, fucomucine neutre, sulfomucine acide). În compoziţia lichidului bronşic mai intră şi alte proteine, unele secretate local [imunoglobuline A secretoare (IgAs), lizozim, transferină, inhibitorul bronşic], altele de origine serică (serumalbumină, alfa$_2$-macroglobulină, alfa$_1$-antitripsină). Controlul şi reglarea secreţiei bronşice nu sînt încă suficient cunoscute, dar se pare că există un control nervos (stimularea aferenţelor vagale gastrice favorizează secreţia de mucus).

Iniţial, infecţiile bronşice (în primele episoade infecţioase) stimulează secreţia bronşică, pentru ca, ulterior, prin lezarea mucoasei şi epuizarea capacităţii secretoare a acesteia, să facă să scadă secreţia de IgAs şi să se producă o modificare a mucinelor (scad sialomucinele, cresc mucinele neutre şi proteinele plasmatice).

Transportul mucociliar depinde de: *1)* dinamica ciliară şi de *2)* proprietăţile vîsco-elastice (reologice) ale secreţiilor bronşice. Dinamica ciliară este în funcţie de: numărul de cili, amplitudinea bătăilor, viteza bătăii cililor (menţionăm că fumul de tutun reduce mult vibraţia cililor), iar proprietăţile vîsco-elastice ale secreţiilor sînt: vîscozitatea, elasticitatea, aderenţa şi filanţa secreţiilor, care acoperă epiteliul bronşic ca o peliculă continuă în care se disting două faze: *a)* faza sol-fluid, cu o grosime de aproximativ 5 μm, în care se scaldă cilii (compoziţie insuficient cunoscută, ar conţine electroliţi şi cîteva proteine secretate şi mai ales transsudate) şi care, prin fluiditatea ei, favorizează bătăile cililor; *b)* faza gel (fibrilară), care acoperă pe prima ca un covor, cu o grosime de 2-5 μm, constituit în special de glicoproteine şi proteine secretoare. Acest strat vîsco-elastic, în care cilii în timpul bătăilor pătrund cu extremitatea lor, este transportat proximal. Variaţiilor acestor doi parametri (dinamica ciliară şi proprietăţile vîsco-elastice ale mucusului) determină *clearance*-ul mucociliar.

În bronşita cronică, în stadiul de început, mucinele cresc ca şi IgAs, ceea ce determină o filanţă crescută, determinînd un *clearance* mucociliar crescut. În stadiile avansate, capacitatea secretoare a mucoasei reducîndu-se, nivelul IgAs scade, vîscozitatea scade, ceea ce duce la scăderea epuraţiei mucociliare. În timpul episodului infecţios, hipervîscozitatea secreţiilor este urmarea creşterii în secreţii a proteinelor serice, a ADN-ului şi a acţiunii proteazelor, care reduc proprietăţile elastice.

Medicamentele care modifică proprietăţile reologice şi compoziţia secreţiilor bronşice (tabelul XXXVI) pot fi împărţite în: *1)* medicamente active asupra fazei gel (în faza gel secreţia bronşică are structură complexă, formată din reţele fibrilare, cu legături ionice necovalente, de tip punţi de

Scanned with OKEN Scanner

hidrogen, sau covalente, de tip peptidic sau sulfuric) şi *2)* medicamente active pe faza sol (compoziţia este insuficient cunoscută, conţine apă, electroliţi şi cîteva proteine).

TABELUL XXXVI

Medicamente care modifică secreţia bronşică

A. *Medicamente active pe faza gel*

I. *Mucolitice propriu-zise:*

1. Derivaţi de cisteină cu grup tiol liber
   a) N-acetilcisteina (Mucosolvin; Mucomyst; Fluimucil; Exomuc; Airbron ş.a.)
   b) Etilcisteina-MESNA (Mistabron; Mucofluid; Fludixan ş.a.)
2. Enzime proteolitice
   a) Chemotripsina (Alfa-chemotripsina; Chymalgin ş.a.)
   b) Alfa-amilaza (Maxilase)
   c) Bromelaina (Extranase)
   d) Ribonucleaza (Ribatran)
   e) Serapeptaza (Dazen)

II. *Mucoregulatoare*

1. Derivaţi de cisteină cu grup tiol blocat
   a) Carbocisteina (Rhinatiol; Muciclar ş.a.)
2. Derivaţi alcaloizi
   a) Bromhexina (Brofimen, Bisolvon ş.a.)
   b) Ambroxol (Surbronc)

B. *Medicamente active pe faza sol*

I. Agenţi hidratanţi
   a) Hidratarea bolnavului
   b) Efect osmotic (în aerosoli) (clorură de sodiu; bicarbonat de sodiu)
   c) Stimulare vagală (clorură de amoniu, benzoat de sodiu, iodură de potasiu; guajacolum, derivaţi terpinici)
   d) Stimulare directă (iodură de potasiu)

II. Agenţi deshidratanţi
   a) Antiinflamatoare (Carbocisteină; antiinflamatoare nesteroidiene, corticoizi, antibiotice)
   b) Reducerea secreţiei de clor (antihistaminice, atropinice)

În cadrul primei grupe se cunosc: *a)* mucoliticele propriu-zise; *b)* mucoregulatoarele: *c)* medicamentele active pe legăturile ionice.

a) Mucoliticele propriu-zise cuprind agenţii reductori cu radical tiol liber şi enzimele proteolitice.

Agenţii reductori sînt derivaţi de cisteină, care rup punţile disulfurice (S=S) între două funcţii tiol. Astfel, N-acetilcisteina reduce legăturile proteinelor bogate în punţi bisulfurice (IgA, serumalbumina, transferina) ceea ce reduce vîscozitatea şi elasticitatea, care împiedică transportul mucociliar numai în cazul în care mucusul are o vîscozitate şi o elasticitate crescute. În caz contrar (vîscozitatea şi elasticitatea scăzute sau normale), administrarea drogului poate tulbura transportul mucociliar.

Enzimele proteolitice rup legăturile peptidice ale glicoproteinelor şi ale fibrelor de ADN, distrugînd structura fibrilară a mucusului. Au ca efect scăderea vîscozităţii şi a elasticităţii secreţiilor. Acţiunea lor, ca şi în cazul primelor, este utilă doar în caz de mucus cu elasticitatea şi vîscozitatea crescute. Enzimele mai au şi un efect antiimflamator, dar, deseori, induc sensibilizări.

Scanned with OKEN Scanner

b) Mucoregulatoarele au o acțiune diferită. Astfel, carbocisteina (derivat de cisteină cu radical tiol blocat) stimulează — prin activarea sialiltransferazei — secreția de sialomucine, bogate în acid sialic; consecința este o creștere a vîscozității și elasticității mucusului, ameliorînd *clearance*-ul mucociliar numai dacă proprietățile reologice ale mucusului erau scăzute. Sialomucinele, blocînd acțiunea kininelor, îi conferă și un efect antiinflamator. Carbocisteina scade vîscozitatea secrețiilor purulente și ajută la restructurarea mucusului. Este indicată și în debutul bronșitei cronice, cînd mucoasa poate încă să răspundă la stimulare prin sinteza de sialomucine în timpul infecției bronșice.

Derivații alcaloizi — bromhexina (Brofimen) și Ambroxolul — se pare că nu acționează pe mucoasa bronșică, ci pe pneumocitul II, stimulînd secreția de surfactant; se pare că acționează scăzînd aderența secrețiilor bronșice de mucoasă, favorizînd, deci, *clearance*-ul mucociliar. Acțiunea asupra vîscozității și elasticității secrețiilor nu este clarificată.

c) Medicamentele active pe legăturile ionice nu sînt suficient cunoscute. Se citează: soluțiile saline și chelatorii de calciu.

2. Medicamentele active pe faza sol nu au nici o acțiune asupra structurii mucusului, ci restabilesc doar faza sol și favorizează *clearance*-ul mucociliar (dacă faza sol este prea groasă, cilii nu ating mucusul, iar dacă este prea subțire, cilii aderă de faza gel și nu o pot propulsa).

Medicația din această grupă se poate împărți în hidratante și deshidratante. Primul mijloc din prima grupă este hidratarea bolnavului, care trebuie făcută însă lent, pentru a nu hiperhidrata mucusul, situație în care poate apărea obstrucția bronșică. Inhalarea de soluții saline (clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu) atrag prin efect osmotic apa de pe suprafața mucoasei. Unele expectorante orale acționează prin stimulare vagală gastrică, ceea ce determină secreție seroasă bronșică (clorură de amoniu, benzoat de sodiu, derivați terpinici ș.a.). Unele medicamente din această grupă pot stimula direct secreția glandelor bronșice (iodura de potasiu, tolu ș.a.).

Medicația deshidratantă se administrează bolnavilor cu hipersecreție seroasă, consecința inflamației mucoasei (în caz de infecție se administrează antibiotice), putîndu-se indica antiinflamatoare nesteroidiene, carbocisteină și, uneori, chiar corticoizi. Efecte favorabile se pot obține cu antihistaminice sau atropină (se știe că mișcarea apei la nivelul mucoasei este dependentă de secreția activă de clor și de absorbția sodiului, iar histamina stimulează secreția de clor spre lumenul bronșic). De menționat că reducerea unui abuz de bronhodilatatoare simpatomimetice poate reduce hipersecreția.

În literatură (21) se mai menționează și alte mucoregulatoare cu mecanism de acțiune încă necunoscut și efect neprecizat (epraziona), letosteina, NS-diacetilcisteina ș.a.).

Dacă se iau în considerație cele de mai sus, administrarea expectorantului nu mai este o administrare de rutină, ci necesită diferențiere după fiecare caz în parte, avînd în vedere modul diferit de acțiune al acestor droguri și faptul că o indicație greșită poate înrăutăți situația, în loc să o amelioreze.

În cîteva articole anterioare (14, 15) am arătat că mijloacele de apărare imunologică ale organismului au un rol foarte important în prevenirea sau limitarea efectelor agresiunii germenilor sau virusurilor. Încercările de a mări

Scanned with OKEN Scanner

apărarea imunologică a organismului în bronşita cronică a readus în actualitate imunomodularea-vaccinarea, cunoscută de mai mult timp, medicul terapeut avînd, însă, în prezent un arsenal mult mai bogat.

În cele ce urmează vom prezenta un scurt rezumat al mijloacelor de apărare imunologică, insistînd pe achiziţiile din ultimii ani (4, 14).

După Bignon şi colab. (4), mijloacele de apărare ale aparatului respirator se pot împărţi în două compartimente: bronşic şi alveolar, cu trei linii de apărare.

Prima linie de apărare este reprezentată de epiteliul respirator. La nivelul bronhiilor şi bronhiolelor acesta prezintă un ecran (epiteliul cilindric cu aparat ciliar) care permite epurarea agenţilor patogeni (pentru amănunte, vezi mai sus). Celulele mucoase şi glandele bronşice produc mucus, care conţine enzime (complement, lizozim, peroxidaze etc.), imunoglobuline (IgA secretoare, IgM etc.), antiprotează (alfa$_1$-antitripsină, catepsină etc.), care acţionează asupra agentului agresionat, unele lizînd germenii (anticorpi, complement), altele opunîndu-se efectului proteazelor. De menţionat că orice leziune a epiteliului creează condiţii de dezvoltare a germenilor.

La nivelul alveolar, epiteliul este acoperit de o peliculă lichidiană tensioactivă (surfactantul), care conţine proteine (albumină, alfa$_1$-antitripsină, IgG) şi celule libere (macrofage, limfocite ş.a.). Pătrunderea virusului sau a bacteriei în interiorul celulei favorizează infecţia respiratorie. Se pare să hidraţii de carbon din membrana celulară a germenului se fixează pe lectine, ceea ce explică aderenţa preferenţială a anumitor bacterii pentru anumite regiuni (relaţie specifică între lectine şi hidraţii de carbon). Se pare că unii germeni (pneumococ, pseudomonas) sau virusuri (gripal) au o sialidază (neuraminidază) care este în stare să elibereze acidul sialic de la extremitatea lanţului glicanic al membranei epiteliului, ceea ce descoperă hidraţii de carbon subiacenţi, fapt care permite fixarea agenţilor patogeni care au lectine cu afinităţi pentru hidraţii de carbon.

De menţionat şi rolul acestui mecanism în inducerea bronhospasmului prin mecanism neimunologic (15), prin degranularea mastocitară realizată direct de către lectinele din peretele bacterian.

A doua linie de apărare este reprezentată de celulele libere, în care macrofagul are rolul principal, prin proprietăţile sale fagocitare, secretoare şi imunologice. Acţiunea imunologică, ce se declanşează ca urmare a agresiunii microbiene sau virale, se manifestă prin secretarea de către limfocitele T şi B a interleukinei-1, care stimulează limfocitele T-auxiliare; acestea, sub acţiunea autocrină a unei interleukine-2, suferă o diferenţiere în limfocite T auxiliare şi supresoare. Limfocitele T-auxiliare stimulează limfocitele B şi sinteza de anticorpi (imunitatea umorală specifică faţă de antigenul inhalat) (4). Modul de acţiune al vaccinurilor specifice (germeni vii sau morţi, virusuri, toxine inactivate sau fracţiuni ribosomale) au la bază această schemă de acţiune; primitorul, cu proprietăţile imunologice intacte, va căpăta o imunitate primară specifică antigenului care a stimulat limfocitele T şi B, ultimele generînd o clonă de plasmocite care sintetizează succesiv IgM, apoi IgG. La o nouă expunere la acelaşi antigen, urmează un răspuns secundar, care constă în proliferarea de celule T şi B, cu eliminarea de anticorpi specifici.

Scanned with OKEN Scanner

A treia linie de apărare este reprezentată de sistemul imunomodulator nespecific, care, sub acțiunea unor substanțe de origine diversă (tabelul XXXVII) reacționează prin:

TABELUL XXXVII

Clasificarea imunostimulantelor după origine
(modificat după 4)

A. *Biologice*

I. Bacterii vii sau inactivate: BCG; Corynebacterium; Brucella; Bordetella pertussis; Nocardia rubra

II. Extracte bacteriene

1. Nedefinite chimic

a) vaccinuri din bacterii omorîte sau lizate bacterian

— *Bronhodin* (lizat din: Streptococcus foecalis; Staphylococcus aureus; Klebsiella pneumoniae; Streptococcus pneumoniae; Neisseria catharralis; Escherichia coli; Haemophilus influenzae; Pseudomonas aeruginosa) — administrare parenterală

— *Bronhovaxom* (lizat din: Haemophilus influenzae; Diplococcus pneumoniae; Klebsiella pneumoniae; Staphylococcus aureus; Streptococcus pyogenes și viridans; Neisseria catharralis) — administrare *per* oral

— *Diribiotin* (extract antigenic de Escherichia coli și Klebsiella pneumoniae) — administrare *per os*

— *Imudon:* *per* lingual

— *Ampho-Vaccin Pulmonar:* *per os*

— *Broncasma:* subcutanat

— *Spremunan:* *per* oral

— *Rhinopten:* *per* lingual

b) vaccinuri cu ribozomi bacterieni și proteoglicani membranari

— *Ribomunyl* [fracțiuni ribozomale izolate din Klebsiella pneumoniae; Diplococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes; Haemophilus influenzae; fracțiuni (glicoproteine) membranare de Klebsiella pneumoniae] — *per os*, *per* oral, subcutanat

c) vaccinuri cu glicoproteine din peretele membranar

— *Biostim* [amestec a două glicoproteine (95 000 și 350 000) extrase din Klebsiella pneumoniae) — *per os*]

2. Definite chimic

— *Muramil dipeptid* (MDP) (principiul activ al adjuvantului Freund)
— Lipopolizaharide (endotoxine bacteriene)

3. Molecule excretate de culturi de microorganisme (bestatina forffenicinol)

4. Extracte fungice: lentiman; crestina; schizophillan

B. *Fiziologice*

Hormoni timici: timopoietina; timopentina; timulina; timozina 1
Interferon și inductori de interferon
Interleukine (IL-2)
Tuftsine (tetrapeptide) și analogi chimici
Unele neuropeptide (rol posibil); enkefaline; endorfine? etc.

C. *Sintetice*

Levamisol; Ditiocarbamat de sodiu (Imuthiol)

Scanned with OKEN Scanner

1. inducerea unei imunităţi mucoase secretoare cu producţia de IgA secretoare, ceea ce favorizează apărarea organismului împotriva germenilor, virusurilor şi fungilor prin: neutralizarea exotoxinelor bacteriene, creşterea fagocitozei şi bacteriolizei, inhibarea aderenţei bacteriene, creşterea eliminării germenilor prin aglutinare specifică;

2. sinteza mediatorilor cu rol de apărare nespecifică a aparatului respirator: limfokine, monokine, interferon α, β, γ, stimularea celulelor, eliberarea de mediatori ai inflamaţiei: complement, metaboliţi ai acidului arahidonic, PAF, chinine, factorul chemotactic ş.a.

Plecînd de la ideea că stimularea mijloacelor de apărare ale organismului ar permite o mai eficientă luptă împotriva episoadelor infecţioase bronşitice şi, eventual, mărirea intervalului dintre acutizări, s-au elaborat produse în vederea atingerii acestui obiectiv. Marea varietate a factorilor implicaţi în geneza bronşitei cronice (vezi mai sus) îndrituieşte un tratament variat. Evident, cînd episodul de acutizare este instalat, terapeutica clasică (antibiotice, fluidifiante, bronhodilatatoare) este de neevitat, însă imunoterapia, care nu poate înlocui tratamentul arătat mai sus, permite protejarea bolnavului de frecventa repetitivitate a acutizărilor şi spaţierea perioadei între ele sau scurtarea duratei lor.

La noi, Valentina Tăriceanu şi I. Oprea (22), utilizînd Bronhodin şi Polidin, Histaminoglobulină şi Globulină antialergică la 750 de copii cu bronşită astmatiformă (120 de cazuri), astm bronşic infecţios (400) şi infecţii respiratorii recidivante (160), au obţinut rezultate favorabile în profilaxia infecţiilor bronşice prin aceste mijloace de imunostimulare.

Producerea de imunostimulante, administrate pe cale orală, a uşurat aplicabilitatea metodei.

Demonstrarea de către Bienenstoc (citat de 4) a legăturii dintre sistemul imunitar al mucoasei intestinale (GALT) şi cel al mucoasei bronşice (BALT) (s-a arătat că în condiţii normale cooperarea între ele se face prin migrarea celulelor imunocompetente din regiunea digestivă în teritoriul pulmonar) stă la baza încercărilor de imunizare pe cale digestivă a bolnavilor cu infecţii pulmonare repetate. Antigenele introduse pe cale orală şi preluate de plăcile Payer din mucoasa digestivă sînt transportate spre limfocitul B, care, activat, migrează spre bronhii pe căile limfatice şi canalul toracic, unde după diferenţiere în plasmocite secretă IgA, transformată în IgA secretoare la nivelul bronhiilor. Cercetări pe animale au arătat că după administrarea pe cale digestivă de extracte bacteriene, acestea sînt resorbite la nivelul mucoasei intestinale, stimulează macrofagele, limfocitele T citotoxice şi celulele NK (nativ ucigaşe). La om, după 10 zile de tratament cu extracte bacteriene pe cale orală, concentraţia de IgA secretoare în salivă creşte mult. O nouă cură de 10 zile determină o creştere importantă a IgAs, care durează aproximativ 3 luni, spre deosebire de subiecţii cărora nu li s-a administrat a doua cură, la care concentraţia de IgAs scade progresiv.

Administrarea substanţelor imunostimulante direct în căile aeriene, prin aerosolizare sau nebulizare, permite stimularea directă a sistemului imunitar local (formaţiunile limfoide din inelul Waldeyer sau BALT). Această cale de administrare, însă, necesită o pătrundere cît mai profundă a aerosolilor (particulele trebuie să aibă între 4 şi 8 microni diametru) pentru a permite un contact prelungit cu celulele libere imunocompetente şi, în special, cu macrofagul alveolar. Această cale de administrare asigură o protecţie

Scanned with OKEN Scanner

antimicrobiană nespecifică și, după unii autori (4), specifică (studii pe om au arătat niveluri de anticorpi specifici ridicate, cel puțin 6 luni după vaccinare).

În ceea ce privește administrarea parenterală, datele sînt cunoscute încît nu insistăm (răspunsul imun general este mai puternic și mai durabil).

Întrucît vaccinarea specifică — antigripală, antipneumococică — a dat rezultate neconcludente în bronșita cronică, prima din cauză că vaccinarea cu o anumită sușă de virus nu induce creșterea rezistenței și la altă sușă, iar în ceea ce privește vaccinul antipneumococic rezultatele sînt contradictorii [studii cu Pneumovax (4) nu au arătat reducerea puseelor infecțioase, spre deosebire de două studii americane mai vechi care afirmă că s-au obținut rezultate favorabile] neobținîndu-se o semnificativă reducere a frecvenței puseelor infecțioase la bronșitici, s-a recurs la substanțe care, deși determină o producție minimă sau nulă de anticorpi specifici, stimulează apărarea imunologică nespecifică a organismului — imunostimulantele nespecifice. Pînă în prezent, nu sînt multe substanțe imunostimulante pentru aparatul respirator, dar lucrările în curs vor permite, probabil, diversificarea lor, înțelegerea mai bună a efectului și a modului lor mai intim de acțiune. Substanțele pe care le avem la dispoziție au ca principiu activ o glicoproteină mai mult sau mai puțin purificată, provenită din bacterii. Administrarea lor pe cale orală nu determină anticorpi specifici circulanți sau doar în cantitate foarte mică, dar induce o stimulare a mijloacelor de apărare imunologică a mucoasei respiratorii (producere de IgAs, activarea imunității locale mediate celular ș.a.).

Rezultatele cele mai încurajatoare au fost obținute cu Ribomunyl, după administrarea căruia puseele infecțioase au fost reduse cu 50% (Blaive, citat de 4), iar un studiu recent făcut cu Diribiotin a arătat o reducere semnificativă a puseelor infecțioase la bronșitici, față de grupul martor (cu placebo).

* * *

În ultimul timp, în literatură se discută despre așa-zisul **astm nocturn.** Majoritatea astmaticilor prezintă în timpul nopții (în cursul somnului) tuse și respirație șuierătoare *(wheezing)* sau crize scurte sau mai lungi de dispnee paroxistică expiratorie. De asemenea, mortalitatea prin astm, care se menține la 1/100 000, se produce, de obicei, noaptea. Un studiu făcut de Margaret Turner-Warwick pe 7 729 de bolnavi (23) arată că 74% prezintă criză în fiecare noapte, iar 64%, cîte 3 crize nocturne pe săptămînă.

S-ar părea că este o stare normală a bolnavilor de astm, încît nu se poate vorbi de o entitate distinctă—astm nocturn—însă, din cauza frecvenței crizelor din timpul nopții este util să se acorde acestor manifestări mai multă atenție, să fie înțelese și, eventual, prevenite.

Deși marea majoritate a simptomelor nocturne sînt puse pe seama contactului cu alergenii, eliminarea completă a alergenului nu a putut duce la dispariția simptomelor nocturne (de menționat că, după provocarea specifică cu alergeni, se observă nopți la rînd — în lipsa alergenului — semne de obstrucție bronșică).

Întrucît, însă, astmul nocturn este frecvent și la persoane cu astm intrinsec, explicația trebuie găsită în mecanisme care nu țin numai de reacția de tip alergic (18).

Scanned with OKEN Scanner

Se pare că ritmul circadian este acela care joacă un rol principal în inducerea crizelor nocturne, ipoteză susținută de faptul că în cazurile în care se inversează ziua cu noaptea astmul își urmează ritmul somn/veghe ignorînd ora reală, dar apare și în timpul nopții, indiferent de ciclul somn/veghe (12). Se mai presupune că, întrucît răcirea căilor aeriene poate induce bronhospasmul la astmatici, o scădere a temperaturii corpului sau a aerului inspirat poate fi factorul declanșant al crizei de dispnee (s-a arătat că inspirația de aer cald și umed are efect favorabil asupra *wheezing*-ului nocturn) (Chen Wy, citat de 18).

S-a mai observat că poziția în decubit din timpul somnului favorizează refluxul gastroesofagian, care ar putea determina criza de astm prin reflex vagal esobronșic (iritația esofagului inferior prin regurgitație acidă ar produce acest reflex vagal cu efect bronhoconstrictor), spre deosebire de o altă ipoteză (s-ar produce o cantitate de reagine la nivelul mucoasei esofagului inferior, a cărui lezare ar permite pătrunderea alergenilor digestivi). Totuși, o serie de studii au arătat că astmul nocturn, cel puțin la adulți, este independent de poziția de decubit (Clark, citat de 18).

S-a mai constat că la astmatici *clearance*-ul mucociliar este mai redus în special în timpul somnului (cînd este mai scăzut, indiferent că este vorba de astmatic sau sănătos). Este posibil ca retenția de secreții să determine tusea nocturnă, care poate fi primul moment al declanșării bronhoobstrucției.

Chiar dacă cele arătate mai sus ar putea explica în parte astmul nocturn, o mai bună cunoaștere a ritmului biologic circadian este necesară pentru înțelegerea mecanismului de apariție a crizei de astm nocturn.

Variațiile diurne ale calibrului bronșic ating 8% la persoanele sănătoase, dar pot atinge 50% la astmaticii gravi și s-ar putea ca amploarea variațiilor diurne/nocturne ale calibrului bronșic, ca urmare a hiperreactivității bronșice, să fie componenta de bază a astmului nocturn. Un rol important ar juca modificările homeostatice nocturne, care par să inducă bronhoobstrucția prin: *1*) scăderea nivelului adrenalinei plasmatice; *2*) scăderea nivelului cortizonului plasmatic; *3*) creșterea nivelului histaminei și *4*) creșterea tonusului vagal. Este posibil ca ele să concureze în proporții variabile în fiecare caz individual, fapt care explică în multe cazuri ineficiența tratamentului.

Studii pe normali, astmatici în afara crizelor și fumători au arătat că: *1*) există un ritm circadian al funcției respiratorii, atît la normali cît și la astmatici, cu un maximum în jurul orei 16 și un minimum în jurul orei 4; *2*) variația amplitudinii între zenit și nadir este mult mai mică la normali și mult mai mare la astmatici. Aceste observații permit presupunerea că în astmul nocturn este vorba de o exagerare a ritmului circadian existent și la normali.

Mecanismele care stau la baza ritmului circadian al variației calibrului căilor aeriene respiratorii ar fi: *1*) modificările circadiene neuroendocrine și *2*) variațiile reactivității bronșice (18).

Calibrul căilor aeriene este dependent de tonusul mușchilor netezi ai bronhiilor, care este influențat de sistemul nervos autonom și de mediatorii locali și sistemici.

Astfel, tonusul simpatic are rol important în determinarea calibrului bronșic, rol exercitat prin adrenalina circulantă, al cărei nivel plasmatic este

cel mai scăzut în jurul orei 4 dimineața, ceea ce ar explica activitatea scăzută a receptorilor simpatici; acest mecanism nu poate explica singur reducerea calibrului bronșic, știut fiind că adrenalina injectată nu ameliorează scăderea nocturnă a adrenalinei circulante la astmatici. Se pare că activitatea simpatică are efect asupra eliberării de mediatori mastocitari. Barnes a arătat că perfuzia de adrenalină (0,01 g/kg/minut) reduce cantitatea de histamină cu 50%, care, după el, ar explica *wheezing*-ul nocturn (consecința bronhoobstrucției). După cum se știe, concentrația histaminei atinge maximum în jurul orei 4 dimineața. Adrenalina, beta-adrenergic bronhodilatator, inhibă producția de histamină și a celorlalți mediatori ai mastocitului sensibilizat.

Tonusul parasimpatic intervine și el în determinarea calibrului bronșic. Crescut în timpul nopții, poate avea un efect bronhoconstrictor direct sau indirect, prin intermediul mediatorilor mastocitari, știut fiind că pe mastocit există receptori colinergici (Kaliner). De asemenea, reducerea nivelului adrenalinei circulante este un factor favorizant al hipertoniei vagale nocturne, care poate favoriza bronhoobstrucția.

Cortizolul plasmatic este, de asemenea, foarte scăzut în timpul nopții. Este posibil ca această scădere a cortizolului circulant să aibă rol în inducerea astmului nocturn (nu poate fi însă un mecanism important, întrucît injecția de cortizol nu poate reduce scăderea nocturnă a debitului de vîrf). Mai repede se poate presupune că steroizii influențează secreția de adrenalină prin acționarea asupra tonusului simpatic.

În concluzie, se poate afirma că variațiile circadiene ale unor sisteme neuroendocrine participă la inducerea bronhoobstrucției nocturne, dar nici unul din ele, izolat, nu poate explica astmul nocturn, acesta fiind consecința interacțiunii lor și a altor factori.

Histamina la astmatici crește în timpul nopții concomitent cu scăderea adrenalinei și a debitului de vîrf. Aceasta permite presupunerea că în timpul nopții celulele cu mediatorii lor—mastocitele (histamină, leucotriene, prostaglandine), macrofagele (tromboxan, prostaglandine, PAF), eozinofilele (LTC_4, PAF ș.a.), neutrofilele (LTB_4, HETE), plachetele (serotonină, tromboxan ș.a.) — au rol important în inducerea astmului nocturn. Redăm, după Barnes P. J. (2), celulele posibile incriminate în inducerea astmului nocturn: mastocitele, macrofagele, eozinofilele, neutrofilele, celulele epiteliale, plachetele, limfocitele și mediatorii lor: histamina, prostaglandina, adenozina, PAF, leucotrienele, factorul chemotactic, bradikinina, neuropeptidele ș.a.

Factorul cel mai important este însă reactivitatea bronșică particulară fiecărui individ. McFaden ajunge la concluzia că astmaticii reprezintă latura extremă (hiperreactivă) a populației, astmul fiind indus de factorii precipitanți imunologici sau neimunologici, pe fond de hiperreactivitate bronșică constituțională.

Se pune întrebarea: *1)* astmul nocturn este o consecință a modificării (accentuării) variațiilor normale circadiene ale calibrului căilor aeriene (bronhoobstrucția nocturnă) pe fond de hiperreactivitate bronșică crescută? sau *2)* reactivitatea bronșică crește în timpul nopții?

Ambele ipoteze au argumente insuficiente, încît, pînă în prezent, nu se poate răspunde la întrebare. Pentru prima ipoteză (variația circadiană a calibrului bronșic) pledează corelația dintre reactivitatea histaminică, debitul de vîrf și răspunsul bronhodilatator matinal la normali și astmatici (18), condițiile fizice din timpul somnului (temperatura aerului, *clearance*-ul muco-

Scanned with OKEN Scanner

ciliar), tulburările de mixică, variațiile mediatorilor implicați în inflația căilor respiratorii etc.

Pentru a doua ipoteză pledează studii care au arătat variații circadiene ale reactivității bronșice față de histamină, acetilcolină, alergeni (17), ca și reacții cutanate la testele alergice mult mai violente în timpul nopții (sensibilitate maximă nocturnă).

Mecanisme incriminate în inducerea obstrucției nocturne mai sînt:

1. Scăderea *clearance*-ului mucociliar în timpul nopții contribuie la rîndul său la inducerea bronhoobstrucției nocturne. Bateman (citat de 5), studiind la normali *clearance*-ul mucociliar, constată o netă scădere a acestuia în timpul nopții, nelegat de ritmul circadian și de somn (la astmatici acest fenomen este mult accentuat și una din cauzele *wheezing*-ului nocturn).

2. Răcirea căilor aeriene prin inspirarea de aer rece și uscat (deperdiție calorică la nivel bronșic) determină eliberarea de mediatori bronhoconstrictori; această situație se întîlnește în cursul nopții (somnului) destul de des și poate fi un factor de inducere a astmului nocturn.

3. Rolul somnului în patogenia astmului nocturn a preocupat pe cercetători, dar de la început trebuie să menționăm că rezultatele cercetărilor sînt contradictorii. Astfel, Lopez și colab. (citat de 5), măsurînd rezistența căilor aeriene și activitatea mușchilor respiratori în timpul somnului lent, au constatat la trezire o creștere a primei cu 23%. Cercetătorii presupun că această creștere a rezistenței aeriene a căilor este determinată de creșterea tonusului mușchilor netezi. La astmatici, creșterea rezistenței este și mai mare. Clark și Hatzel (citați de 5), studiind variațiile diurne ale funcției pulmonare la muncitorii astmatici, constată că, atunci cînd muncitorii își schimbă tura (zi/noapte), obstrucția apare și în cursul somnului din timpul zilei. Aceste observații ar pleda pentru ipoteza rolului somnului în inducerea bronhoobstrucției nelegat de ritmul circadian. În schimb, Catteral și colab. (citați de 5) conchid că somnul nu are nici un rol în geneza bronhoobstrucției. Studiind astmatici cu *wheezing* nocturn, timp de două nopți consecutiv, constată în prima noapte, cînd bolnavii au dormit, o scădere semnificativă a debitului de vîrf la trezire, față de explorarea de la ora 10 ziua; în noaptea următoare, cînd au stat de veghe (n-au dormit), scăderea din timpul nopții a fost în raport cu cea din cursul zilei și mai mare.

Se pare deci că în inducerea astmului nocturn participă mai mulți factori inductori.

După Busse (5), caracteristicile fiziologice ale astmului nocturn ar fi: *1)* creșterea reactivității mușchilor netezi ai căilor aeriene; *2)* creșterea obstrucției bronșice; *3)* accentuarea tulburărilor ventilație/perfuzie; *4)* scăderea concentrației oxigenului arterial.

Mecanismul astmului nocturn după același autor ar fi:

1. Activarea alergică a secreției mastocitare (faza tardivă a astmului).
2. Creșterea reactivității bronșice.
3. Somnul.
4. Scăderea *clearance*-ului mucociliar.
5. Răcirea căilor aeriene.
6. Ritmul circadian: *a)* modificarea nivelului sanguin al cortizolului catecholaminelor și histaminei și *b)* modificarea tonusului vagal.

La cele de mai sus am adăuga rolul decubitusului, cu consecințele lui, și rolul posibil al refluxului gastroesofagian.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește tratamentul astmului nocturn, acesta nu diferă de cel al astmului în general.

O atenție deosebită trebuie dată posibilelor contacte nocturne cu alergeni habituali sau chiar contacte diurne, dar cu reacție întîrziată

De asemenea, se va urmări reducerea activității bronșice nocturne, în primul rînd cu evitarea contactului cu eventualul alergen (dacă este vorba de un astm alergic), a celorlalți factori declanșatori (vezi mai sus) și tratamentul medicamentos.

Tratamentul medicamentos va viza:

1. scăderea reactivității bronșice din timpul nopții;
2. bronhodilatația de durată, pe toată perioada nopții;
3. blocarea mediatorilor inductori ai bronhoobstrucției. Se utilizează:

a) Betastimulante cu acțiune lentă sau retard.
b) Teofilin retard.
c) Beta$_2$-stimulante inhalatoare.
d) Atropinice inhalatoare.
e) Steroizi inhalați sau *per os*.
f) Stabilizatoare ale membranei mastocitare: Nidocromil (Tilade), cromoglicat de soidu, Ketotifen.

Bibliografie

1. BARNES P. J. și colab. — New Engl. J. Med., 1980, 303, 263.
2. BARNES P.J. — Am. Rev. Respir. Dis., 1987, 135 (supl.).
3. BARNES P.J. — Am. J. Med., 1988, 85, 24—48.
4. BIGNON J. și colab. — Med. Hyg. (Genève), 1988, 172—179.
5. BUSSE W.W. — Am. J. Med., 1988, 85, 24—28.
6. CARANTINO A., POPESCU C., AMBERT L. — Vaccinarea cu Bronhovaxom a bolnavilor cu infecții ale aparatului respirator (comunicare), Zilele prahovene, 1984.
7. CATTERAL J.R. și colab. — Lancet, 1982, 1, 301.
8. CHRÉTIEN J. — Med. Hyg. (Genève), 1988, 145—150.
9. DOUGLAS N.J. — Clin. Chest. Med., 1985, 6, 663—674.
10. FLETCHER E.C. și colab. — Chest., 1987, 92, 604—608.
11. HERZOG H. — Med. Hyg. (Genève), 1988, 162—168.
12. HETZEL M.R. și colab. — Thorax, 1980, 35, 732.
13. IAMANDESCU B. — Viața Med., 1986, 5, 213—217.
14. JELEA AL. — Unele aspecte de apărare, imunopatologie și terapie pulmonară, în: Actualități de medicină internă, Șuțeanu Șt. (red.), Edit. Medicală, București, 1985.
15. JELEA AL. — Unele aspecte actuale de patologie și terapeutică bronhopulmonară, în: Actualități de medicină internă, Șuțeanu Șt. (red.), Edit. Medicală, București, 1988.
16. KFAN CHUNG, BARNES P.J. — Br. Med. J., 1988, 296, 29—30, 111—115.
17. LEE R.E. — Ann. Allergy., 1977, 38, 231.
18. MATTHEW D.J. — Essentialia, 1987, 26, 2, 1—9.
19. PALMA-CARLOS A.G. și colab. — Med. Hyg. (Genève), 1988, 2 929—2 936.
20. PETTY T.L. — Am. J. Med., 1988, 85, 24—28.
21. POLU J.M. și colab. — Med. Hyg. (Genève), 1989, 1 790, 1 137—1 144.
22. TĂRICEANU V., OPREA I. — Imunostimularea nespecifică în terapeutica afecțiunilor alergice la copii cu produse ale institutului Dr. I. Cantacuzino (comunicare), Simp. alergie, X. 1989, București.
23. TURNER-WARWICK MARGARET — Am. J. Med., 1988, 85, 6—8.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE CARDIOLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

INHIBITORII RENINEI—PREZENT ȘI PERSPECTIVE

C.I. NEGOIȚĂ

La aproape un secol de la descoperirea reninei, importanța sistemului renină-angiotensină este unanim recunoscută. Și aceasta, în pofida faptului că rolul reninei, în condiții fiziologice și patologice, în controlul presiunii arteriale constituie încă subiect de dezbatere. Este, totuși, neîndoios că renina intervine pe mai multe căi: puternică acțiune vasopresoare asupra vaselor sistemice, activarea și potențarea simpaticului și reglarea balanței sodiului și a apei (homeostazia volemică). Intervenția sistemului renină-angiotensină în patogeneza unor forme de hipertensiune arterială secundară este acceptată, după cum folosirea inhibitorilor sistemului reninei pledează pentru posibilul său rol și în HTA esențială.

Clinicianul a beneficiat de progresul cunoștințelor asupra sistemului reninei, atît în diagnostic, cît și în tratament. El folosește dozarea reninei și a altor componente ale sistemului drept teste de laborator, în scopul identificării anumitor forme de HTA și s-a propus chiar o clasificare a hipertensivilor (*„renin profiling"* — Laragh, 1973) în pacienți cu renină joasă, renină normală sau crescută. Mai mult, studiul activatorilor și inhibitorilor reninei a progresat în ultimii 20 de ani și deja a intrat în uz curent ca medicație antihipertensivă (dar utilă și în insuficiența cardiacă) o nouă grupă de medicamente: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensiuni (ECA sau ACE).

Caracterizarea fizico-chimică și purificarea reninei s-au asociat cu noi cunoștințe referitoare la originea enzimei, precursorii reninei, locurile de formare (renal și extrarenal), prezența în țesuturi etc., mergînd pînă la identificarea biochimică recentă a genei reninei. Însăși denumirile s-au multiplicat, prilej de confuzie (renină inactivă, *„big-renin"*, izorenină, prorenină, pre-prorenină), încît s-a simțit nevoia uniformizării nomenclaturii sistemului renină-angiotensină, muncă efectuată de un comitet al Societății Internaționale de HTA, sub conducerea lui J.H. Page, în 1978.

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină (SRA) cuprind acele substanțe care blochează activitatea sistemului la diverse niveluri. Studiul lor a permis dezvoltarea cunoștințelor în două direcții: *a)* — înaintarea înțelegerii cu privire la rolul SRA în controlul presiunii arteriale, în condiții fiziologice și patologice; *b)* — deschiderea unei căi care a dus la identificarea unei grupe de medicamente antihipertensive.

Urmărirea reacției renină-substrat reninic (angiotensinogen), ducînd la generarea angiotensinei I (Ang I), a condus de timpuriu la ipoteza intervenției — în afara concentrației enzimei (reninei) și a substratului său — unor factori denumiți activatori și inhibitori ai reninei. Astfel, Page, în 1939 (citat de 29), atribuia „tahifilaxia" la renină fie epuizării unui activator al reninei,

Scanned with OKEN Scanner

fie apariției unui inhibitor. Patru ani mai tîrziu (1943), Plentl și Page recomandau, pentru aprecierea vitezei și intensității reacției, să se măsoare activitatea enzimatică, mai curînd decît capacitatea vasopresoare directă (citată de 29). Aprofundarea cunoștințelor referitor la variațiile Ang I generate în mostre de plasmă, altfel spus comportarea cinetică a reacției renină-angiotensinogen în variate condiții de incubație (pH-ul mediului, diluția mostrelor de plasmă, modificări ale concentrației ionice ș.a.), nu a putut progresa decît în relație cu dezvoltarea metodelor enzimatice de dozare a reninei (Boucher; Brown, Pickens ș.a.) și a angiotensinogenului, cu folosirea largă și constantă a metodelor radioimunologice (RIA), de o mai mare acuratețe și reproductibilitate. Cercetările echipei lui Page din Cleveland (Bumpus, Smeby ș.a.), subliniind din nou că Ang I generată de adaosul de renină nu depindea numai de concentrația substratului reninic sau de cantitatea totală de renină, suspicionează un factor necunoscut ce alterează reacția enzimatică; se mai afirmă lipsa unui inhibitor al reninei din plasma cîinelui nefrectomizat, altfel prezent la cîinele normal. Numeroase alte cercetări ulterioare (după 1972) au tins să certifice prezența unor modificatori naturali ai reacției enzimei, care ar controla activitatea, deci funcția SRA.

S-a subliniat, de asemenea, importanța generării locale a angiotensinei la locurile unde se află receptorii angiotensinei, cum ar fi, de exemplu, mușchiul neted vascular.

O direcție fructuoasă a cercetărilor începe cu sinteza primelor oligopeptide inhibitoare ale reninei (Kokubu și colab., 1968) (13), precum și a grupului lui Haber (din Boston). Este vorba de înlocuiri făcute în secvența aminoacizilor din angiotensinogen, cu crearea unor peptide analoage unei părți din structura angiotensinogenului, așa-zisele peptide inhibitoare ale reninei (PIR). Varietatea lor a sporit foarte mult în ultimii ani, dovada acțiunii lor fiind mai mult experimentală, decît la om. În acest mod, pe lîngă anticorpii antirenină, PIR alcătuiesc un important grup de substanțe, capabile de a inhiba activitatea reninei. Eforturi se fac în prezent pentru a descoperi noi PIR, cu acțiune biologică prelungită și active în administrare pe cale orală.

Noile cunoștințe în structura tridimensională a reninei, cele referitoare la precursorii reninei au antrenat progrese recente și în domeniul inhibitorilor reninei. S-a mers cu influențarea sintezei reninei la origine, prin sinteza unor peptide inhibitoare ale proreninei și chiar ale genei reninei.

De aceea, simpozionul satelit, desfășurat recent (mai, 1988) la Osaka, a constituit un prilej oportun de trecere în revistă a stadiului prezent în domeniul inhibitorilor reninei, pentru descifrarea perspectivelor de viitor.

Renina, o aspartilprotează, produsă în special în aparatul juxtaglomerular din rinichi, avînd o greutate moleculară de circa 40 000, este o enzimă proteolitică specifică, ce desface alfa-globulin-angiotensinogenul circulant, spre a forma angiotensina I (lipsită de activitate biologică). Locul de desfacere este situat la legătura peptidică dintre aminoacizii 10 și 11. Ulterior, enzima de conversie (Skeggs) transformă Ang I în octapeptidul, angiotensină II, Ang II, biologic dotat, printre alte proprietăți, cu o puternică acțiune vasopresoare.

Cu aceste date sumare, tabelul XXXVIII urmărește a oferi cititorului o privire sintetică asupra inhibitorilor SRA, așa cum se oglindește în literatura actuală, medicală.

Ușor de înțeles interesul teoretic, dar și practic, pentru inhibiția SRA din prima etapă reacțională (a reninei asupra substratului său), cu atît mai

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXXVIII

Privire sintetică asupra inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRA)

Sistemul renină-angiotensină	Inhibitorii SRA	
	Sediul acțiunii	Tipul agentului inhibitor
Angiotensinogen		
↓	Biosinteza reninei	• Factori încă necunoscuți
	Desfacerea proreninei	• Inhibitori ai proteazei
	Secreția de renină	• Blocante β-adrenergice • ANP (ANF)*
• *Renina*	Activitatea reninei	• Anticorpi antirenină • Pepstatină și congeneri • Peptide inhibitoare ale reninei (PIR)
Angiotensina I (Ang I)		
↓		
• *Enzime de conversie* (ACE)	Activitatea ACE	• Inhibitori ai ACE: Captopril, Enalapril ș.a. • Anticorpi anti-ACE
Angiotensina II (Ang II)		
↓	Receptori ANG II	• Antagoniști ai Ang II: Saralazin și peptide similare
Angiotensina III (Ang III)		

* ANP (ANF) = *Atrial natriuretic peptid (Atrial natriuretic factor).*

mult cu cît renina posedă o specificitate mai mare decît enzima de conversie. Totuși, inconvenientele unor inhibitori ai reninei (lipsa de solubilitate, durata scurtă de acțiune, slaba afinitate pentru renină sau specificitatea redusă ș.a.) au constituit tot atîtea piedici în dezvoltarea lor, abia în ultimii 10 ani înregistrîndu-se progrese mai semnificative; inhibitorii enzimei de conversie, ai Ang II sînt larg folosiți, în mod curent, începînd din 1978. Așa se face că, în contrast cu inhibitorii reninei, inhibitorii ACE oferă astăzi un material bibliografic extrem de bogat, în afara lucrărilor originale, experimentale și clinice, ei constituind tema a numeroase simpozioane și conferințe internaționale, inclusiv a Societății Internaționale de HTA.

Restrîngîndu-ne numai la tema referatului nostru — inhibitorii reninei — se cuvine mai întîi a face o trecere în revistă a cîtorva din clasificările propuse în decursul timpului, spre a oferi un cadru general dezvoltării materialului. Astfel, în 1977, Goldberg, Rick și Oparil (8) enumerau beta-blocantele și inhibitorii reacției renină-angiotensinogen, în care includeau inhibitorul fosfolipidic al reninei, prostaglandinele, pepstatina și peptidele sintetice, obținute prin substituție a unor aminoacizi din secvența angiotensinogenului. În același an, Sambhi (29), într-un referat intitulat activatorii și inhibitorii reninei, clasifică substanțele modificatoare ale reacției renină-angiotensinogen (substrat reninic) în modul următor:

1. inhibitori farmacologici ai reninei: *a)* — inhibitori sintetici, locul principal fiind ocupat de peptidele-inhibitori ai reninei (PIR) și *b)* — inhibitori naturali (cu rol biologic potențial), incluzînd aici heparina, acidul taurodezoxicolic și, în special, pepstatina.

2. modificatori naturali ai reacției catalitice a reninei, cu rol fiziopatologic și biologic suspectat, dar nu dovedit cert: inhibitorii fosfolipidici și prostaglandinele.

Dat fiind avîntul cercetărilor, începînd din 1981, un interes particular posedă ultimele două clasificări. Brown și colab. (1983) (citați de 37) pleacă de la faptul că inhibitorii reninei constituie clasa cea mai atrăgătoare, dat fiind acțiunea mai specifică asupra sistemului reninei față de ACE, subliniind, în special, analogii substratului reninic. Clasificarea pe care o socotim cea mai adecvată este cea a lui Haber (9, 10, 11), care deosebește patru tipuri de substanțe: *anticorpi specifici reninei, inhibitori peptidici nespecifici ai proteazelor acide (pepstatina și congeneri), analogi ai angiotensinogenului și peptide ale proreninei.* Expunerea noastră se va călăuzi după această ultimă clasificare.

Dar mai întîi vom aminti, pe scurt, despre beta-blocante, inhibitorul fosfolipidic al reninei, prostaglandine și factorul natriuretic atrial.

Beta-blocantele inhibă eliberarea reninei, fie că sînt administrate pe cale sistemică, fie intrarenal. Alfa-receptorii intrarenali posedă o acțiune opusă beta-receptorilor (de inhibiție a secreției de renină). Experimental (8), pe rinichi izolat perfuzat, stimularea reninei prin izoproterenol a fost suprimată prin metoxamină (un alfa-agonist). Prin urmare, este clasic acceptată influența simpaticului asupra eliberării reninei, între SRA și simpatic existînd interrelații strînse. Acțiunea antihipertensivă a propranololului — ca și a altor agenți simpatolitici, ca rezerpina, clonidina sau metildopa — se exercită, în parte, prin inhibiția secreției de renină. Cum HTA esențială cu renină ridicată descrește cu vîrsta, se deduce că indicația beta-blocantelor se referă în special la hipertensivii mai tineri.

Inhibitorii fosfolipidici. Unele cercetări (Montague; Romero și Hooler ș.a.), criticabile ca metodologie de lucru, vorbeau de pierderea unui inhibitor plasmatic al reninei (de origine renală), după nefrectomie bilaterală experimentală, lucru care ar fi explicat răspunsul presor exagerat la Ang II sau injecția de renină, constatări neconfirmate ulterior de Poulsen. Sen, Smeby și Bumpus (20, 31, 32) au izolat din rinichiul de cîine un fosfolipid, aproape identic cu fosfatidilserina. El ar avea capacitatea de a inhiba complet reacția renină-substrat reninic de cîine, *in vitro;* perfuzia sau injecțiile intramusculare zilnice, cu acest compus, reduc presiunea arterială la șobolanul hipertensiv renal sau prin DOCA plus sare, dar nu au efect sau au un efect foarte redus la șobolanul spontan hipertensiv (28; citat de 19). Inhibiția reninei, prin acest sistem fosfolipidic, ar fi specifică și nu se produce cu alte enzime proteolitice (tripsina, chemotripsina sau trombina) (citat de 29). De fapt, ar fi vorba (Smeby și Bumpus, 1971) (citat de 20) că adevăratul inhibitor fosfolipidic ar rezulta din transformarea unui „preinhibitor" (fosfatidiletanolamina), prezent în țesuturi, inclusiv plasmă, într-un inhibitor activ — o lizofosfolipidă —, de către fosfolipaza A din veninul de șarpe, *in vitro*, sau de către fosfolipaza plasmatică, *in vivo.* S-ar părea că rinichii controlează acest sistem inhibitor fosfolipidic, prin reglarea activității fosfolipazei, necesară pentru formarea lizofosfolipidului activ. În lumina cercetărilor altor autori (Osmond și colab.; Bunag și colab.; Baggio și colab. ș.a.), nu este încă clar rolul fiziopatologic al inhibitorului fosfolipidic al reninei (citat de 29).

Scanned with OKEN Scanner

Prostaglandinele ar regla reacţia reninei local, în ţesuturi, mai curînd decît în circulaţia periferică (citat de 29). Vander (citat de 20) nu constată modificări semnificative ale secreţiei de renină după perfuzii cu PGE_1 şi PGE_2 în artera renală la şapte cîini. În schimb, alţi autori (Carlson şi colab.; Werning şi Siegenthaler) vorbesc de o creştere a activităţii reninei plasmatice (ARP) sub influenţa perfuziei de PGE_1. Efectul diferă după tipul de PG: A_1 şi A_2 determină o inhibiţie competitivă a reninei, în timp ce E_1 şi E_2 nu au efect (cercetările lui Kotchen şi colab.) (citaţi de 29). Din cercetările lui Eggena şi colab. (citaţi de 29), în plasma normală, PGA_2 şi E_2 inhibă reacţia reninei, E_2 mai mult decît E_1; în plasma hipertensivilor, inhibiţia era mai puţin marcată decît în plasma normală, cerînd comparativ concentraţii mai mari de PG.

Peptidul (factorul) natriuretic atrial (ANF) — un polipeptid eliberat în circulaţie prin distensie atrială şi încărcare cu sodiu — are capacitatea de a inhiba eliberarea de renină (şi aldosteron), avînd drept consecinţă creşterea excreţiei sodiului şi apei, datorită măririi fracţiei de filtraţie.

Neuitînd a reliefa din nou reacţia progreselor asupra inhibitorilor reninei (mai ales din 1981), cu aprofundarea cunoaşterii reninei prin determinarea directă a structurii tridimensionale prin cristalografie cu raze X şi crearea unor modele constituţionale ale moleculei sale (ca şi în direcţia precursorilor şi a genei reninei) (11, 26), vom expune, în rîndurile care urmează, cele patru clase de substanţe, urmărind clasificarea recentă (1984, 1989) a lui Haber (9, 10).

Anticorpi specifici renină-antirenină

Iniţial, unele speranţe s-au pus în utilizarea antireninei (18). S-a folosit în acest scop fie o renină heteroloagă acetilată, care, injectată repetat subcutanat sau intramuscular la cîinele hipertensiv, producea creşterea titrului antireninei şi scăderea presiunii arteriale, fie o renină omoloagă neantigenică, capabilă a determina o uşoară scădere a presiunii arteriale la bolnavi cu HTA esenţială. Specificitatea anticorpilor antirenină, obţinută în aceste cercetări de început (Wakerlin, 1958; Deodhar, 1964), este astăzi pusă la îndoială, dat fiind conţinutul mic al enzimei din aceste preparate: sub 1% (9). Mai tîrziu (1979), echipa din Boston (Dzau, Slater şi Haber) (citaţi de 11) obţine purificarea completă a reninei canine, cu producerea de anticorpi specifici, ce puteau inhiba acţiunea presoare a reninei, neputînd influenţa acţiunea hipertensivă nici a Ang I şi nici pe cea a Ang II. În plus, acest mod de preparare a anticorpilor antirenină, din serul specific antirenină injectat intravenos, avea capacitatea de a scădea semnificativ tensiunea arterială la cîinele cu depleţie de sodiu, concomitent cu scăderea ARP şi a concentraţiei Ang II, dovadă a acţiunii inhibitoare a reninei asupra substratului său (9). Folosirea, ca medicament, a acestor anticorpi întîmpină dificultăţi, dat fiind potenţialul lor de a declanşa răspunsuri imune: anafilaxie, boala serului, eliminarea accelerată. Eliminarea anticorpilor antirenină se face iniţial lent (zile — săptămîni), ulterior rapid, prin fagocitare în sistemul reticuloendotelial (SRE). Spre a evita aceste dificultăţi s-a obţinut, prin papaină, clivarea moleculei de

Scanned with OKEN Scanner

anticorpi, în fragmente mici (Fab), mai puțin imunogene. Cercetările lui Dzau și colab. (citați de 9) mai arată că, în comparație cu anticorpul intact, Fab renină-specific antrenează mai repede hipotensiune, iar durata efectului este foarte scurtă.

Dat fiind cantitatea limitată de anticorpi renină-specifici ce se poate obține din serurile convenționale (un amestec de mai multe sute de anticorpi), s-a încercat prepararea, prin tehnica propusă (în 1975) de Kohler și Milstein și denumită *somatic cell fusion*, de anticorpi monoclonali renină-specifici. Dar, paradoxal, deși acești anticorpi se fixau pe renina canină — experiențele se efectuau la câini — dovedind afinitate, nu se manifestau ca inhibitori ai reninei *in vivo* (disociație între fixare și inhibiție). Căutîndu-se o explicație acestui fenomen, aprofundarea cercetărilor a demonstrat că doar o parte din molecula de antigen constituie o grupare determinantă antigenic (epitrop) capabilă a produce anticorpi specifici antirenină. S-a arătat că numai 10% din fragmentele Fab, dintr-un amestec de anticorpi policlonali specifici reninei, aveau capacitatea de fixare la locul specific catalizei reninei (11).

Utilizînd renină umană (Dzau și colab) (citați de 9), s-au putut produce anticorpi monoclonali, inhibanți ai acțiunii reninei asupra substratului său și care s-au dovedit specifici. Așa cum reiese din figura 25 este vorba de un anticorp monoclonal ce inhibă activitatea catalitică doar a reninei umane, iar nu reninele altor specii. Un studiu asupra structurii tridimensionale a secvenței aminoacizilor ce alcătuiesc renina a scos în evidență diferențe semnificative în vecinătatea locului de cataliză a reninei, diferențe responsabile pentru specificitatea substratului reninei, față de reninele altor specii (9).

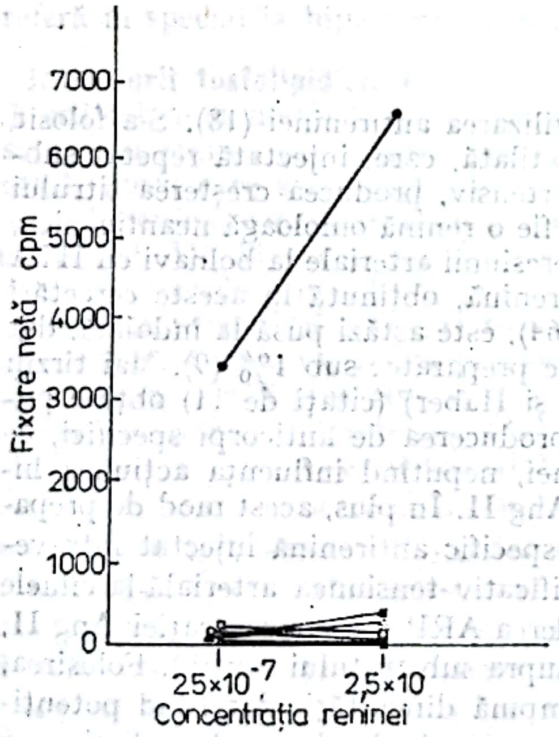


Fig. 25 — Fixarea pe reninele diferitelor specii a 1B11-2G3, un anticorp monoclonal reprezentativ, care inhibă activitatea catalitică a reninei umane.
cercuțele negre — om; *pătrate albe* — câine; *cercuțele albe* — vacă; *triunghiuri albe* — porc; *pătrate negre* — șobolan; *triunghiuri negre* — șoarece (după *E. Haber*, 1984).

Se pune întrebarea — ca o dorință în perspectivă — dacă anticorpii specifici reninei nu ar putea oferi o cale nouă de investigație clinică, pentru studiul genezei unor forme de HTA. Căci, așa cum se exprimă Haber (11),

prin combinarea tehnicilor de imunizare *in vitro* cu cea denumită *somatic cell fusion*, „biosinteza unui anticorp uman față de renina renală umană este un scop realist".

Mai mult, purificarea reninei și a proreninei s-a întregit de curînd prin izolarea genei reninei și studiul mecanismelor sale reglatoare genetice. S-a constatat speranța unor noi agenți, farmacologici („o nouă farmacologie"), cu potențial inhibitor asupra activității de transcripție a genei reninei însăși și, prin aceasta, a reducerii cantității de renină eliberată în organism (18). Se tinde, astfel, la blocada reninei mai înainte de a fi generată, influențîndu-se mecanismele reglatoare genetice, acidul dezoxiribonucleic (ADN). Noile medicamente ar putea fie să imite acțiunea unor inhibitori specifici pentru gena reninei, reducînd transcripția, fie să se combine cu ADN, inhibînd capacitatea unor activatori specifici ai genei reninei. Morris (18) întrevede ca etapă următoare probabilă crearea de medicamente capabile a reduce activitatea genei reninei umane, ducînd la blocarea producției de renină.

Recunoașterea de către anticorpii antirenină a multor peptide sintetice ce imită parte din secvența reninei oferă posibilitatea de a obține un vaccin sintetic antirenină, posedînd capacitatea de a inhiba reacția renină-substrat reninic (16). Trecînd în revistă tentativele de imunizare activă și prin transfer pasiv de anticorpi antirenină, Michel și colab. (16) speră în realizarea unui „vis permanent", acela de a bloca reacția renină-substrat prin mijloace imunologice.

Oricum, anticorpii monoclonali împotriva reninei rămîn (echipa lui Ménard, echipa lui Haber) instrumente puternice în investigarea SRA (11), chiar dacă utilizarea lor clinică se lovește de dificultăți prezente, ca necesitatea administrării parenterale și potențialul lor imunogenic.

Pepstatina și substanțele înrudite (peptide inhibitoare ale proteazelor acide)

După cum este știut, renina este o aspartilprotează, prezentînd în structura sa chimică două resturi de acid aspartic la locul activ, implicat în procesul catalizei.

În 1970, Umezawa, Aoyagi și colab. (citați de 3) au obținut un nou inhibitor al pepsinei, izolat din culturi de actinomicete. După ce Aoyagi și colab., în 1971, au constatat că pentapeptidul bacterian izolat era un inhibitor nu numai al pepsinei, ci și al altor proteaze acide printre care renina și catepsina D, Gross, Lazar și Orth (1972, 1975) au demonstrat *in vivo*, pe șobolani normo- și hipertensivi, inhibiția reacției renină-angiotensinogen. Constatarea a fost confirmată și de alți autori, ca Miller și colab. (1972), Schölkend și Jung (1974), Myazaki și colab. (1978), Eid și colab. (1981) (citați de 9). Impedimentul principal care limita utilizarea sa în cercetări experimentale și la om era că pepstatina, fiind insolubilă, nu putea fi folosită pe cale intravenoasă, în concentrații eficiente (6). De aici, tentativele de a ameliora solubilitatea sa, spre a se putea testa apoi capacitatea pepstatinei de a inhiba reacția renină-substratul reninei. Prin acetilarea pepstatinei (Myazaki și colab., 1978) (citați de 9), mai întîi, și apoi prin cuplarea la C-terminal al moleculei de aminoacizi hidrofili, s-a ameliorat solubilitatea. Astfel,

Scanned with OKEN Scanner

Eid şi colab. (1978) (din echipa lui Ménard) (citaţi de 3, 9) au sintetizat un ester al pepstatinil-arginină-O-metil, pe care l-au folosit, împreună cu sarea de arginină a pepstatinei A — produsă prin procedeul recomandat de Castro şi Dormoy (1975) — atît în cercetări *in vitro*, cît şi în HTA experimentală, la şobolan. Iată concluziile autorilor citaţi (3): *a) in vitro*, pepstatinil-arginina-O-metil-ester inhibă reacţia dintre renina porcină purificată şi renina sintetică (N-acetiltetradecapeptid) sau substratul natural de renină de şobolan; puterea inhibitoare este de aceeaşi ordine de mărime, ca şi a pepstatinei A; *b) in vivo*, pe şobolani hipertensivi, se arată că bolusul de pepstatinil-arginină-O-metil-ester sau de sarea arginin-pepstatinei declanşează o scădere a presiunii arteriale comparabilă ca grad cu cea a saralazinei (1-Sar-8-Ala-angiotensină II), un analog al Ang II. Din acest experiment se poate desprinde ipoteza că blocada farmacologică a SRA, la prima sa etapă, pe de o parte, constituie o metodă de cuantificare a participării SRA în patogenia unor forme de HTA, pe de altă parte, ar putea oferi o posibilitate terapeutică a HTA.

Folosirea pepstatinei sau a derivaţilor săi solubili în apă se loveşte de două impedimente principale: *1)* lipsa de specificitate pentru renină, aceste substanţe avînd putinţa de a inhiba şi alte proteaze acide (de exemplu, pepsina şi catepsina); în 1981, Eid şi colab. reuşesc să sintetizeze derivaţi solubili de pepstatine, capabili, într-o oarecare măsură, de a disocia efectul lor antirenină de acţiunea lor antitripsină sau anticatepsină D; *2)* existenţa unor mari variaţii în capacitatea lor inhibitoare, la diferitele specii, ea fiind mai mare la om (10^{-6} mmol/l), decît la porc sau şobolan (10^{-7} mmol/l).

Prin urmare, pepstatina fiind un inhibitor al proteazei acide în general, iar nu specific pentru renine, nu constituie un agent farmacologic potrivit în studiul SRA.

Peptide inhibitoare ale reninei (PIR) — analogi ai angiotensinogenului

În acelaşi an în care Skeggs şi colab. (citaţi de 9) au arătat că un octapeptid, întinzîndu-se de la histidină 6 la tirozină 13, reprezintă secvenţa minimală de aminoacizi din structura angiotensinogenului ce intră activ în acţiune cu renina, Kokubu şi colab. (13) au publicat în *Nature* prima lucrare referitoare la sinteza unui oligopeptid inhibitor al reninei. Inhibitorii reninei, sintetizaţi de Kokubu şi colab., prezentau structuri ca:

Leu-Leu-Val-Phe-oMe
Leu-Leu-Val-Tir-oMe

iar locul de clivare era situat la legătura Leu-Leu.

Figura 26 arată efectele inhibitoare ale peptidelor sintetice No 105 şi No 223, folosite de autori asupra formării angiotensinei (ng/ml). Kokubu şi colab. conchid că esterii metil ai tetrapeptidelor Leu-Leu-Val-Tir şi Leu-Leu-Val-Phe se manifestă ca inhibitori competitivi ai reninei plasmatice. Ulterior, Kokubu şi colab. au mai sintetizat alte peptide, analoage ale angiotensinogenului natural.

Noi progrese în obţinerea de inhibitori competitivi ai reninei aduc Parikh şi Cuatrecasas (1973), Burton şi colab. (1975), Poulsen şi colab. (1973) (citaţi de 3), care sintetizează PIR, de o mai mare lungime a segmentului

Scanned with OKEN Scanner

din substratul reninei. Este vorba, deci, de peptide sintetice, obținute printr-o modificare a structurii angiotensinogenului uman și extinderea aminoacizilor din scheletul peptidei. Sînt foarte puternice ca acțiune inhibitoare (constanta de inhibiție fiind 10 mmol/l), în plus fiind foarte specifice speciei (35). Dovada acțiunii lor inhibitoare asupra reninei se făcea prin teste RIA, ce evidențiau scăderea generării și vitezei de formare a angiotensinei, ca și relația dintre solubilitate și concentrația de inhibiție (K_1).

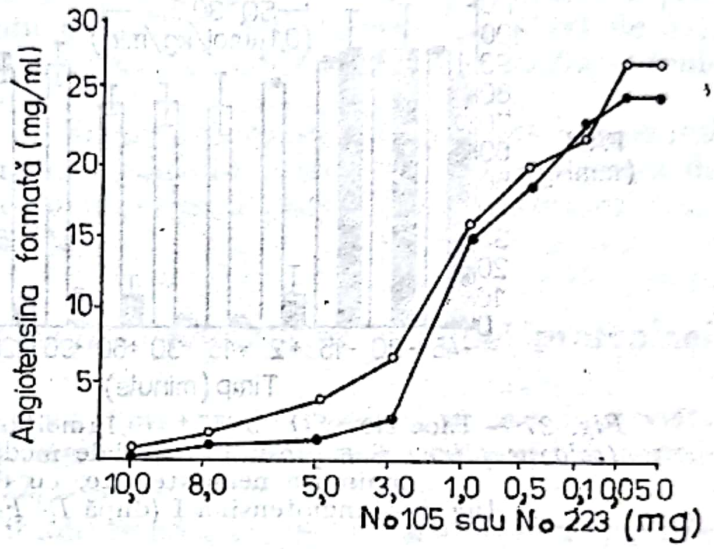


Fig. 26 — Inhibiția *in vitro* a formării angiotensinei în prezența a variate cantități de peptide sintetice. (Plasmă de iepure — 0,3 ml; renină de iepure — 0,05 ml; peptida soluție salină — 2,75 ml; incubație pH 6,8; 37°C; 5 minute.) *cercuțele albe* — No 105 Leu-Leu-Val-Tyr-oMe; *cercuțele negre* — No 223 Leu-Leu-Val-Phe-oMe (după *Kokubu* Y. și colab., 1968)

Cercetările au continuat și s-au diversificat, folosind diferite substituții la locul de clivare, adică sediul legăturii peptidice, pe care renina o desface din angiotensinogen.

Dintre aceste substituții, o importanță deosebită are statina, un aminoacid neobișnuit, component al pepstatinei, încorporat în locul a doi aminoacizi din zona de clivare, din secvența angiotensinogenului. O atare abordare tehnică este folosită de Boger și colab. (1983—1985), Evin și colab. (1983—1984) (citați de 9); alte variante ale statinei, cum ar fi: AHPA — (3S4S) — acid aminohidroxilpentanoic), ACHPA — (acid 4-amino-3-hidroxi-5-ciclohexilpentanoic), difluorostatin și difluorostatone, 2-statin și 3-aminodezoxistatin (citat de 11) au dus la inhibitori și mai puternici ai reninei.

Începînd din 1982, Szelke și colab. (33) au încercat obținerea de noi inhibitori ai reninei prin dezvoltarea de analogi ai „stării de tranziție", conform conceptului — emis de Pauling — că o enzimă posedă o mai mare afinitate de fixare pentru starea de tranziție, decît pentru starea de bază a substratului său. Este vorba de analogi nehidrolizabili ai stării de tranziție, substituiți în substrat, la locul de clivare. Dintre aceștia, H 261 — un hidroxiester — administrat în perfuzie la babuini reduce semnificativ acțiunea enzimatică a reninei în plasmă, concentrația sanguină a Ang I, concentrația plasmatică a Ang II și presiunea arteriolară medie.

În sfîrșit, stimularea eficacității inhibitoare a acestor peptide asupra reninei poate fi obținută prin modificări ale carboxilului terminal din structura analogului angiotensinogenului cu aldehidă, aminometilpiridină sau glicocol (citat de 11).

Scanned with OKEN Scanner

Recent (1988), De Forrest și colab. (4) creează o nouă clasă de inhibitori ai reninei, reprezentată prin imidazol-alcooluri (SQ 30774 și SQ 31844), derivați foarte eficace, avînd putința de a scădea, după administrare intravenoasă, atît activitatea reninei plasmatice, cît și presiunea arterială, la maimuțe, cu depleție de sodiu (fig. 27); administrarea orală (50 mmol/kg) a derivatului SQ 31844 inhibă semnificativ activitatea reninei plasmatice (80%).

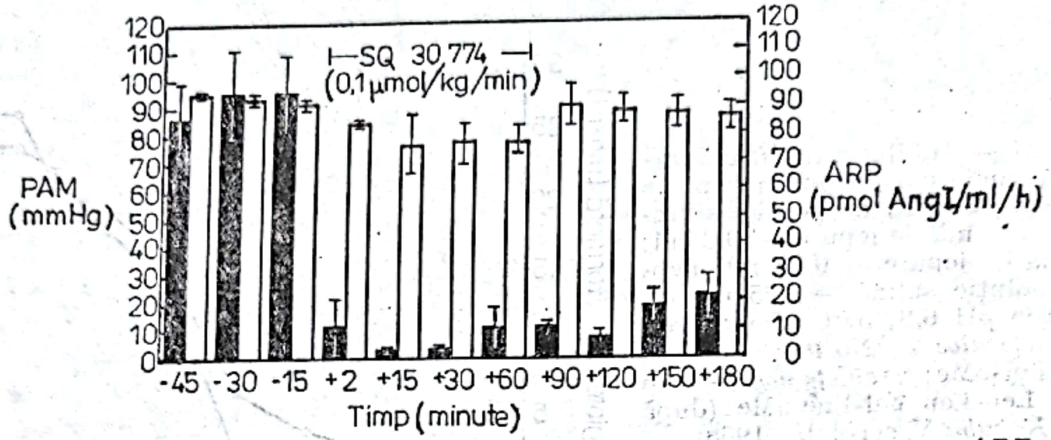


Fig. 27 — Efectele *SQ 30774* (0,1µmol/kg/minut, i.v.) asupra *ARP (coloane pline)* și a presiunii arteriale medii *(PAM) (coloane goale)*, la maimuțe neanesteziate, cu depleție sodică.
Ang I — angiotensina I (după *De Forrest* și colab., 1989).

La simpozionul satelit de la Osaka (mai, 1988), este încă de menționat aportul adus de următoarele lucrări:

— Thaisirivongs și colab. (34, 35), prin modificări structurale ale scheletului peptidei din angiotensinogenul uman, realizează noi PIR. Înlocuind aminoacizii din pozițiile P_2 și P_3 (8 și 9) cu N-α-metil și C-α-metilaminoacizi, autorii obțin PIR selective pentru renină și rezistente la degradarea proteolitică. Unul dintre acești analogi — W 71038 — s-a dovedit a fi eficace *per os*, posedînd și o lungă durată de acțiune (24).

— Miyazaki și colab. (17) au sintetizat și experimentat un nou inhibitor al reninei umane, activ pe cale orală și care este un dipeptid ce conține ciclohexilnorstatin. Studiile *in vitro* și *in vivo* au confirmat că noul derivat KRI-1314 este un inhibitor al reninei de mare specificitate și eficiență. În experiențe pe maimuțe, cu depleție sodică, cu o doză mică din derivatul amintit, s-a obținut scăderea semnificativă atît a tensiunii arteriale, cît și a activității reninei plasmatice.

— Utilizînd un inhibitor foarte activ al reninei, de tipul PIR, denumit ES-1005, Kokubu și colab. (14) reușesc nu numai inhibiția ARP și a reninei tisulare, dar și suprimarea sintezei reninei în rinichi, expresie a influențării activității tisulare *„renin-like"*.

Dacă majoritatea cercetărilor din trecut se bazau pe experiențe la animale, se observă din ce în ce mai mult tendința trecerii la studii făcute la om. În acest sens se înscriu următoarele două experimente umane, cu un caracter oarecum de prioritate.

— Webb și colab. (37) perfuzează, la nouă voluntari, un inhibitor al reninei, H 142 (1,0—2,5 mg/kg și pe oră), obținînd o reducere importantă a concentrației reninei active din plasmă (dozată prin metoda cineticii enzimatice),

în paralel cu scăderea concentrației Ang I și Ang II circulante; în opoziție, concentrația totală a reninei, măsurată prin metoda RIA, a crescut, în timp ce Ang I și Ang II scădeau, odată cu întreruperea perfuziei. S-a mai remarcat o ușoară, nesemnificativă creștere a noradrenalinei plasmatice, atunci cînd renina scădea, adrenalina plasmatică nefiind modificată. Din punct de vedere hemodinamic, tensiunea arterială diastolică (TAD) suferea o semnificativă și netă scădere, iar tensiunea arterială sistolică (TAS), doar o ușoară creștere.

— Sînt de amintit tot acum cercetările anterioare (1983) ale lui Zusman și colab., care, prin perfuzarea de PIR la om, obțin o marcată scădere a presiunii arteriale, după 70—90 min de la întreruperea perfuziei (citat de 37). De subliniat (pe lîngă caracterul prioritar) și posibila relație cu inhibiția reninei din peretele vascular.

Merită atenție observația că structura chimică a angiotensinogenului este apropiată de cea a α-antitripsinei, ducînd la concluzia că, din punct de vedere cinetic și structural, angiotensinogenul poate fi interpretat ca inhibitor al proteazei pentru renină (28).

Inhibitori ai precursorilor reninei — analogi ai peptidei proreninei

Două referate generale fac o valoroasă și informativă trecere în revistă asupra stadiului actual al cunoștințelor asupra precursorilor reninei și semnificației lor fiziologice și clinice (22, 27).

Această ultimă clasă de inhibitori ai reninei reprezintă o direcție nouă de investigații, ingenioasă ca idee și promițătoare în perspectivă, dar încă puțin utilă pentru experimentator și clinician. S-a plecat de la faptul că prorenina este un zimogen inactiv, din care derivă renina activă, abia după clivarea unui peptid și pierderea subsecventă a unui peptid amino-terminal. Prin legarea acestui peptid cu renina, s-a considerat că molecula devine inactivă, că, deci, analogi ai peptidei proreninei ar acționa ca inhibitori.

Prorenina are o semiviață lungă în plasmă și reprezintă 60—90% din totalul reninei din plasma umană (37). Cum transformarea proreninei inactive în renină activă ar avea loc într-o singură etapă, blocarea acestui fenomen, prin influențare la locul respectiv, ar împiedica formarea reninei. În căutare de inhibitori sintetici ai proreninei, unele tentative s-au făcut în ultimii 5—6 ani. Între 1983—1985, Evin și colab. (citați de 11) au realizat sinteza unor peptide derivate din prosegmentul precursorului reninei. Slaba afinitate față de renină a acestor peptide prorenină constituie, însă, un obstacol în cercetare. Urmărind același scop, Dubin și colab. (5) au substituit unii aminoacizi de la locul suspicionat de clivare a proreninei cu D-izomeri și au obținut stereoizomeri sintetici ai nonapeptidului ce prezidează reacția de activare a proreninei (denumit de cercetători peptidul 67). Se conchide că „inhibitorii activării proreninei pot fi utili ca inhibitori ai reninei *in vivo*" (5).

Inhibitorii reninei versus inhibitorii ACE

Remarca lui Pals (25) că relativ puține studii s-au preocupat de problema diferențelor între efectele cardiovasculare și biologice ale inhibitorilor ACE și ai reninei se poate aprecia ca judicioasă.

Scanned with OKEN Scanner

Printre primele lucrări se remarcă cercetările lui Neisius și colab. (1986) (citate de 25), care au arătat că atît inhibitorii reninei, cît și cei ai ACE induc vasodilatație renală selectivă, generată de formarea scăzută de Ang II. Este lesne de înțeles că primele lucrări vor fi de natură experimentală, pe diverse animale.

Wood și colab. (1988) (39) au studiat efectele hemodinamice și biologice a doi inhibitori ai reninei: o peptidă analoagă angiotensinogenului (PIR) (care conține statină în moleculă) și un preparat pe bază de anticorp monoclonal antirenină, în paralel cu captopril, în administrare acută și cronică. Experiențele s-au efectuat pe o mică maimuță (greutatea 300—400 g), originară din America. Cei doi inhibitori amintiți ai reninei declanșau (în administrare i.v. acută) o hipotensiune arterială egală ca mărime cu cea indusă de inhibitorul ACE, între inhibiția ARP și scăderea tensională găsindu-se o strînsă relație. Atît analogul angiotensinogenului, cît și anticorpii antirenină măreau fluxul sanguin renal, asemănător cu captoprilul. Administrarea lor cronică (peste 14 zile) menținea reducerea tensiunii arteriale, în ciuda creșterii reninei imunoreactive și revenirii aparente a ARP. De notat că PIR scădea tensiunea arterială și la maimuțe cu ARP normală. Se conchidea că cei doi inhibitori ai reninei dezvoltă efecte hemodinamice asemănătoare inhibitorilor ACE, indicînd o eficacitate antihipertensivă de o egală mărime.

Cercetările lui Pals (25) au fost conduse tot pe maimuțe *(cynomolgus)*, de o greutate mai mare (4—7 kg), cu depleție de sodiu (dietă specială), iar ca agenți farmacologici se compara un inhibitor al reninei (U-71308) cu captoprilul, ambele administrate sub formă de perfuzie. Se determinau următoarele mărimi hemodinamice: debitul cardiac (prin termodiluție), presiunea arterială (înregistrare continuă), filtratul glomerular (metodă radioizotopică), în același timp cu ARP (RIA). Pentru a se aprecia componenta dependentă de angiotensină a presiunii arteriale și indusă de depleția de sodiu se injecta și saralazin. Modificările hemodinamice au constat în scăderea tensiunii arteriale pe seama scăderii rezistenței periferice totale (micșorarea activării receptorilor Ang II), debitul cardiac (IC), frecvența cardiacă și indicele bătaie rămînînd aceleași. Se trage concluzia similitudinii efectelor hemodinamice sistemice și renale, ale inhibitorilor reninei și ACE, efecte secundare scăderii formării de Ang II.

Ultimele două lucrări experimentale s-au făcut pe cîini.

Blaine și colab. (1) folosesc cîini neanesteziați, cu deficit sodic, la care au administrat în perfuzie un inhibitor al reninei de tipul analogilor angiotensinogenului (SCRIP), ce conținea statină în structura sa chimică, și captopril. Unele concluzii diverg față de cele anterioare. Astfel, nu există corelație între ARP și reducerea tensiunii arteriale (disociație), ceea ce îi face pe autori să considere inhibiția ARP ca un indicator slab al răspunsului presional la inhibitorii reninei. Referitor la acțiunea hipotensivă, ea era mai netă la inhibitorii ACE față de inhibitorii reninei, în cazul experimentului pe cîini neanesteziați cu depleție sodică; cînd însă era vorba de cîini hipertensivi *„one kidney, one clip"*, nu s-a observat nici o diferență.

În sfîrșit, Tree și colab (36) experimentează pe cîini de vînătoare neanesteziați, cărora le administrează în perfuzie un inhibitor al reninei (H 77), din clasa PIR, și captoptil. S-a urmărit concentrația plasmatică a Ang II, tensiunea arterială și funcția cardiacă. Ultimul aspect se oglindește în scăderea rezistenței periferice totale (RPT), a tensiunii arteriale, creșterea frecvenței

Scanned with OKEN Scanner

cardiace şi — moderat — a debitului cardiac (mai mult la captopril) la inhibitorii atît ai ACE, cît şi ai reninei; volumul sistolic, presiunea în artera pulmonară sau rezistenţa vasculară pulmonară rămîneau nemodificate, iar presiunile atriale dreaptă şi stîngă erau reduse. Acţiunea cardiacă a PIR folosit nu îi este proprie, ci comună tuturor agenţilor ce scad Ang II.

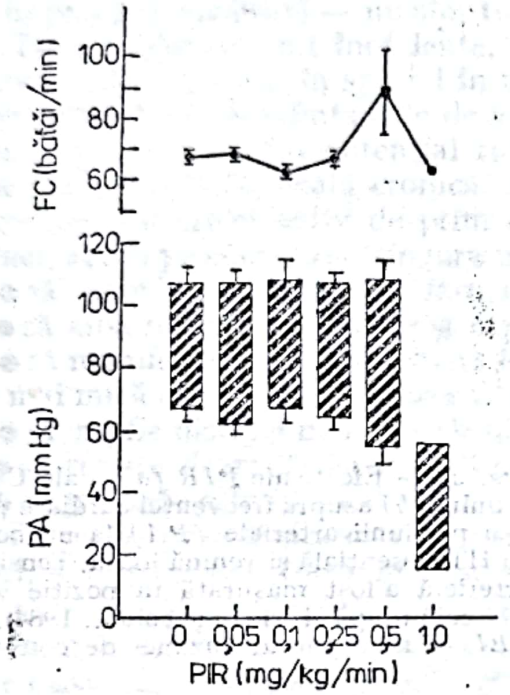


Fig. 28 — Efectele *PIR* asupra frecvenţei cardiace *(FC)* şi a presiunii arteriale *(PA)*, la persoane normale, cu depleţie sodică, în poziţie culcată (după *Ausman* şi colab., 1984).

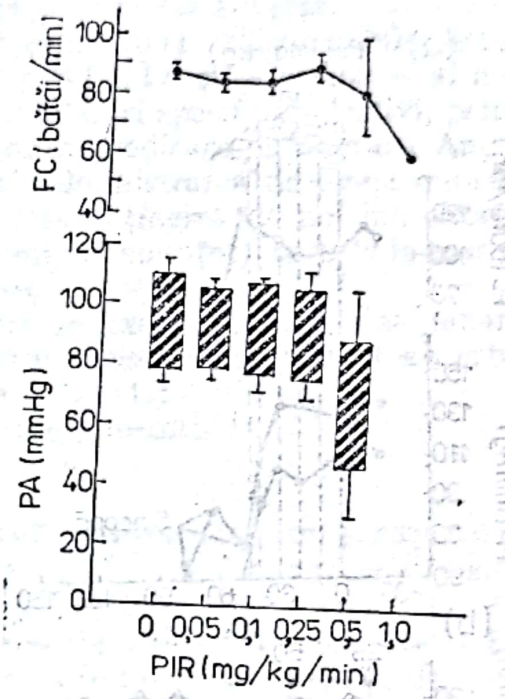


Fig. 29 — Efectele *PIR* asupra frecvenţei cardiace *(FC)* şi a presiunii arteriale *(PA)*, la persoane normale, cu depleţie sodică, în poziţie verticală (după *Ausman* şi colab. 1984).

Un interes deosebit pentru clinician aduc cercetările lui Zusman şi colab. (citaţi de 9), efectuate la om, comparativ cu PIR şi captopril. Studiile s-au efectuat pe subiecţi normali, cu depleţie sodică şi hipertensivi, cu renină joasă. Figurile 28 şi 29 demonstrează influenţa PIR asupra frecvenţei cardiace şi a tensiunii arteriale în poziţie culcat (fig. 28) şi în ortostatism *(„tilt-test")* (fig. 29).

Mai interesantă apare comparaţia dintre acţiunea PIR (fig. 30 *a*) şi captopril (fig. 30 *b*) asupra presiunii arteriale şi frecvenţei cardiace. Cum se poate observa din fig. 30, la ridicarea în picioare, captoprilul produce o scădere gradată a presiunii arteriale, fără a influenţa frecvenţa cardiacă, în contrast cu modificările dramatice ortostatice — mergînd pînă la sincopă — ale presiunii arteriale şi scăderea frecvenţei cardiace de la 116 la 60 de pulsaţii pe minut, după administrare PIR (citat de 9).

Studiul lui Nussberger şi colab. (23) se referă la investigaţiile pe un număr de voluntari, normali şi hipertensivi, care au primit nu numai pe cale parenterală, ci — demn de reţinut — şi orală, doi noi inhibitori ai reninei: CGP 38560 A şi A 64662 (produşi ai caselor farmaceutice Ciba-Geigy şi, respectiv,

Abbott) și doi noi inhibitori ai ACE: trandolapril și remipril. Lipsa modificărilor tensionale este explicată prin aceea că bolnavii nu se aflau sub o marcată depleție în sodiu. Meritul lucrării rezidă (cum se subliniază) în demonstrarea valorii unei noi metode de dozare a Ang II plasmatice, mult mai satisfăcătoare decît măsurarea ARP. Se consideră de către Nussberger, Waeber și Brunner (22) că această metodă „precisă, sensibilă și specifică" pentru măsurarea

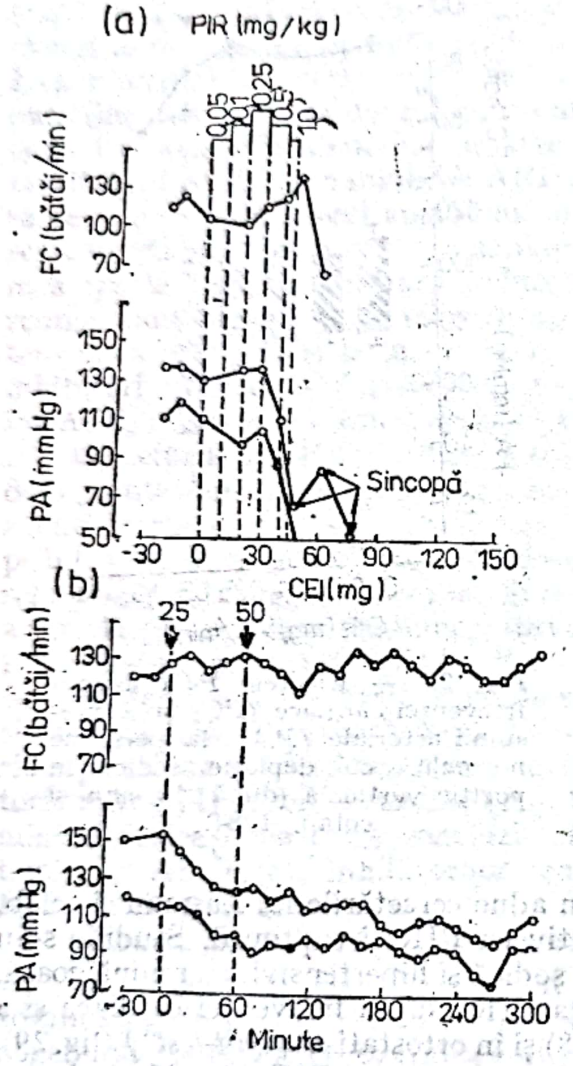


Fig. 30 — Efecte ale *PIR (a)* și ale Captoprilului *(b)* asupra frecvenței cardiace *(FC)* și a presiunii arteriale *(PA)* la un bolnav cu HTA esențială și renină joasă. Tensiunea arterială a fost măsurată în poziție verticală (după *Ausman* și colab., 1984).
CEI — inhibitor al enzimei de conversie.

Ang II în circulație reflectă mai corect eficacitatea și capacitatea, atît a inhibitorilor ACE, cît și a reninei.

Încheind prezentarea acestui aspect și căutînd un răspuns la întrebarea: există diferențe semnificative între inhibitorii reninei și inhibitorii ACE?, el nu poate fi decît negativ. Prin urmare, cum considera recent Haber (11), efectele lor hemodinamice — sistemice și locale — sînt asemănătoare și nu ar exista diferențe referitoare la pătrunderea lor în țesuturi. Totuși, este încă prea devreme spre a trage o concluzie finală, studiile inhibitorilor reninei la om fiind abia la început, iar cele cronice la animal, puține.

După ce am expus datele actuale asupra inhibitorilor reninei, se cuvine acum să privim și perspectivele de viitor.

Scanned with OKEN Scanner

S-a putut desprinde — mai ales în ultimii ani — o activitate substanțială în mediile științifice universitare și — mai curînd — în industria farmaceutică, cu privire la crearea și experimentarea de noi inhibitori ai reninei. Speranțe se pun pe analogii angiotensinogenului (dintre care unii conțin statină), precum și pe alți substituenți în moleculă.

Interesul pentru inhibitorii reninei sporește prin aceea că nu există încă inhibitori valabili ai receptorilor Ang II, iar inhibitorii ACE — azi larg folosiți în practica medicală — nu sînt total lipsiți de efecte adverse.

Deși progresele sînt încă lente, se întrevede deja utilizarea inhibitorilor reninei în terapeutică, în special în tratamentul HTA și — posibil — al insuficienței cardiace. Tendința este de a crea inhibitori specifici, selectivi, pentru renina umană și cu un potențial ridicat de împiedicare a generării Ang I. Cum HTA esențială, boală cronică, solicită administrarea de lungă durată a drogurilor, un alt obiectiv de prim ordin este obținerea de noi inhibitori ai reninei, activi pe cale orală (singura utilă scopului enunțat), ceea ce înseamnă:

- să posede proprietățile farmacologice favorabile;
- să aibă mare specificitate și capacitate de fixare pentru renina umană;
- să manifeste o absorbție bună în tractul digestiv (în prezent absorbția este mai mică decît 10% din doza administrată) (11);
- să nu fie distruși de enzimele din stomac și intestin;
- să reziste degradării proteolitice (35);
- să prezinte o bună biodisponibilitate.

Pretenția unui inhibitor al reninei „ideal", pentru clinicieni și experimentatori, ni se pare exagerată, atît timp cît nu există un antihipertensiv „ideal".

Abia după o lărgire a experienței clinice în HTA, se va putea trece la studii comparative cu alte antihipertensive vechi, de la beta-blocante la blocante clasice și antiadrenergice. Și atunci se va putea da un răspuns dacă clasa inhibitorilor reninei va fi sau nu utilă în influențarea istoriei naturale a HTA, ca morbiditate și mortalitate; totodată s-ar putea lua în discuție eventualitatea definirii altui rol specific al inhibitorilor reninei, în afara celui antihipertensiv (de exemplu influențarea hipertrofiei ventriculare stîngi, expresie a adaptării cardiace în HTA). Aceste speranțe nu trebuie să apară ca nejustificate, dacă avem în vedere rezultatele favorabile obținute deja cu inhibitorii ACE, cum ar fi: reducerea mortalității în insuficiența cardiacă sau ameliorarea dilatării ventriculare postinfarct de miocard (30).

Să împărtășim deci optimismul manifestat de Kokubu, care, în 1988, își manifesta încrederea în programarea, în următorii doi ani, a unei noi manifestări științifice internaționale, spre evaluarea achizițiilor scontate.

Bibliografie

1. BLAINE E.H. — Hypertension, 7 (supl.), S 47.
2. CAZAUBON C., CARLET C., GAIGAN R., GAGNOL J.P., NISATO D. — J. Hypertension, 1986, 4 (supl.), S 459.
3. CORVOL P., ELKIK F., THIBONNIER M., BLOUIN P.F., MÈNARD J. — N. Pr. Mèd., 1981, 10, 1 525.
4. DE FORREST J.M., WALDRON T.L., OEHL R.S., SCALESE R.J., FREE C.A., WELLER H.N., RYONO D.R. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 15.
5. DUBIN D., HUI K., PRATT R.E., DZAU V.J. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 71.

Scanned with OKEN Scanner

6. EVIN G., GARDES J., KREFT C., CASTRO B., CORVOL P., MÉNARD J. — Clin. Sci. Mol. Med., 1978, 55, S 167.
7. GALEN F.X., FEHRENTZ J.A., BOUHNIK J., SEYER R., EVIN G., CASTRO B., MÈNARD J., CORVOL P. — J. Hypertension, 1986, 4, 663.
8. GOLDBERG L.I., RICK J.H., OPARIL S. — Hypertension, Genest Koiw, Kuchel (red.), McGraw-Hill Company Book, New York, 1977.
9. HABER E. — J. Hypertension, 1984, 2, 223.
10. HABER E. — New Engl. J. Med., 1984, 311, 1, 631.
11. HABER E. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 81.
12. INAGAMI T. — J. Hypertension, 1989, 7, S 3.
13. KOKUBU T., UEDA E., FUJIMOTO S., HIWADA K., KATO A., AKUTSU H. YAMAMURA Y. — Nature, 1968, 217, 456.
14. KOKUBU T., KITAMI Y., MUNETA S., MURAKAMI E., HAIWADA K. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 29.
15. LACOUR C., CAZAUBON C., ROCCON A., SECONDY D., WAGNON J., NISATO D. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 33.
16. MICHEL J.B., GALEN F.X., GUETTIER C., SAYAH S., HINGLAIS N., FENRENTZ J.A., LE N'GUYEN, CARELLI C., CASTRO B., CORVOL P. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 63.
17. MIYAZAGI M., ETON Y., IIZUKA K., TODA N. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 25.
18. MORRIS B.J. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 9.
19. NEGOIȚĂ C.I. — Al II-lea Congres național de medicină internă, București, 11—13.IX.1969, p. 34.
20. NEGOIȚĂ I.C. — Hipertensiunea arterială secundară, Negoiță I.C. (red.), p. 43, Edit. Junimea, Iași, 1975.
21. NIELSEN A.H., POULSEN K. — J. Hypertension, 1988, 6, 129.
22. NIELSEN A.H., POULSEN K. — J. Hypertension, 1988, 6, 949.
23. NUSSBERGER J., WAEBER B., BRUNNER H.R. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 75.
24. PALS D.T., THAISIRIVONGS S., LAWSON J.A., KATI W.M., TORNER S.R., DE GRAAF G.L., HARRIS D.W., JOHNSON G.A. — Hypertension, 1986, 8, 1 105.
25. PALS D.T., LUDENS J.H., DE GRAAF G.L. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 43.
26. POULSEN K., NIELSEN A.H., LYKREGAARD S., MALLING C., KROLL J., JENSENIUS J. — Clin. Sci. Mol. Med., 1978, 55, S 125.
27. POULSEN K., JACOBSEN J. — J. Hypertension, 1983, 1, 3.
28. POULSEN K., JACOBSEN J. — J. Hypertension, 1986, 4, 65.
29. SAMBHI M.P. — Hypertension, Genest, Koiw, Kuchel (red.), p. 202, McGraw-Hill Book Company, New York, 1977.
30. SAMBAI M.P. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 57.
31. SEN S., SMEBY R.R., BUMPUS M.F. — Biochemistry, 1967, 6, 1 572.
32. SMEBY R.R., SEN S., BUMPUS M.F. — Circ. Res., 1967, 21 (supl.), 129.
33. SZELKE M., TREE M., LECKIE J.B., JONES D.M., ATRASH B., BEATTIE S., DONOVAN B., HALLETT A. și colab. — J. Hypertension, 1985, 3, 13.
34. THAISIRIVONGS S., PALS D.T., HARRIS D.W., KATI W.M., TURNER S.R. — J. Med. Chem., 1986, 29, 2 088.
35. THAISIRIVONGS S., PALS D.T., TURNER S.R., KROLL L.T. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 21.
36. TREE M., MACARTHUR, INGLIS G., LECKIE B., LEVER A.F., MORTON J.J., SZELKE M. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 51.
37. WEBB D.J., MANHEM P.J.O., BALL S.G., LECKIE B.J., MORTON J.J., ROBERTSON J.I.S., MURRAY G.D., MÉNARD J., HALLETT A., JONES D.M., SZELKE M. — J. Hypertension, 1985, 3, 653.
38. WOOD J., BAUM H.P., CARLETON J., DZAU V.J. — J. Hypertension, 1987, 5 (supl. 2), S 67.
39. WOOD J.M., BAUM H.P., FORGIARINI P., GULATI N., JOBBER R.A., NEISIUS D., HOFBAUER K.G. — J. Hypertension, 1989, 7 (supl.), S 37.

Scanned with OKEN Scanner

NOI MEDICAMENTE ŞI PERSPECTIVE ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

L. GHERASIM, Eugenia GHERASIM

De la introducerea blocantelor ganglionare şi a rezerpinei în perioada 1950—1955, ca prime medicamente antihipertensive eficiente, numărul acestora a crescut progresiv, astfel încît după 1980 a apărut un fenomen nou, legat de pletora de medicamente cu efect antihipertensiv, care nu rareori pun medicul şi bolnavul în dificultatea alegerii celui mai potrivit. Căutarea şi descoperirea de noi medicamente utile în tratamentul hipertensiunii arteriale (HTA) s-a amplificat în ultimul deceniu, în speranţa găsirii unui drog antihipertensiv ideal, ale cărui calităţi, după Doyle, ar fi următoarele: *1)* reducerea presiunii arteriale la toţi pacienţii; *2)* să nu aibă efect toxic; *3)* să fie eficace pe cale orală; *4)* să aibă o acţiune de cel puţin 24 de ore; *5)* să nu producă efecte secundare semnificative şi simptomatice; *6)* să nu producă hipotensiune posturală; *7)* să nu reducă debitul cardiac (DC); *8)* să nu inducă intoleranţe; *9)* să nu inducă retenţie de sodiu; *10)* să nu aibă interacţiuni nefavorabile cu alte medicamente. Condiţiile mai sus enunţate nu sînt realizate de nici un medicament antihipertensiv, oricît de recent ar fi, dar şi aceste condiţii par insuficiente faţă de obiectivele pe termen lung, care devin obligatorii pentru un tratament cronic.

Medicamentele hipertensive, apărute din abundenţă în ultimii ani şi care au trecut proba eficienţei şi toleranţei în experiment şi au fost introduse în studii clinice controlate sînt numeroase. Ele se adaugă unei liste şi aşa destul de mari, din care specialiştii trebuie să aleagă pentru un bolnav hipertensiv, cu multiple particularităţi: nivelul tensiunii arteriale (TA) şi studiul evolutiv al HTA, vîrsta, condiţiile ereditare, afectarea predominantă de circulaţii regionale sau organe ţintă (coronare, cord, circulaţie cerebrală, rinichi etc.), condiţiile patologice asociate (diabet, obezitate, BPOC etc.). Multiplicitatea medicamentelor antihipertensive răspunde real unor extrem de variate condiţii patologice, în care se găsesc persoanele hipertensive, şi unor necesităţi de tratament individualizat.

Oricît de variate şi numeroase ar fi noile medicamente care încearcă să-şi facă loc în tratamentul pe termen lung al HTA, totuşi, unele particularităţi ale acestora pot fi remarcate şi subliniate.

1. În primul rînd este de subliniat faptul că s-a mărit numărul de medicamente care se pot administra în priză unică zilnică sau maximum două prize pe zi. Această condiţie, necesară unui antihipertensiv ideal, tinde să se realizeze mai ales prin biodisponibilitatea prelungită şi mai puţin prin preparate retard. Durata lungă de acţiune a unui medicament antihipertensiv, fără fe-

Scanned with OKEN Scanner

nomene de cumulare, condiționează complianța la drog. atît de neceară pentru tratamentul cronic.

În același timp cu izolarea de droguri ce au acțiune prelungită, se remarcă tendința de a găsi medicamente cu acțiune rapidă, care să poată fi administrate parenteral, atît în urgențele hipertensive, cît și în HTA severă sau malignă. Necesitatea unor astfel de droguri este ilustrată de incidența relativ mare a HTA postoperatorii în anesteziologie, dar și în alte condiții patologice.

2. Odată cu descoperirea receptorilor alfa- și beta-adrenergici, a subgrupelor de adrenoreceptori la nivel vascular, cardiac și cerebral, au fost izolate clase de medicamente blocante ale acestor receptori, care s-au impus în tratamentul HTA. În ultimii ani, însă, medicamentele cu acțiune dublă sau combinată, cu acțiune atît pe alfa- cît și pe beta-receptori, au trecut pe primul plan în tratamentul HTA. Ele tind să atenueze sau să anuleze unele efecte farmacologice legate de acțiunea izolată numai pe un tip de adrenoreceptori.

3. Între condițiile necesare unui medicament antihipertensiv ideal, este înscrisă acțiunea de reducere a TA la toți pacienții. Toate drogurile folosite în tratamentul HTA realizează aceasta, în măsură diferită, dar normalizarea TA nu constituie singurul obiectiv de atins în tratamentul HTA. Pe termen lung, medicația antihipertensivă trebuie să realizeze normalizarea TA — în condițiile păstrării optime a unor circulații regionale — dar și regresia modificărilor structurale, cardiace și vasculare, pe care le induce HTA. Din acest punct de vedere, unele medicamente antihipertensive mai noi, ca blocantele de calciu, beta-blocantele și inhibitorii enzimei de conversie (IEC) sînt evident mai favorabile. Regresia sub tratament a hipertrofiei ventriculare stîngi (HVS) și, eventual, a leziunilor arteriale și arteriolare din HTA constituie un avantaj evident pentru o parte din antihipertensive.

Studiile epidemiologice ale ultimului deceniu au demonstrat faptul că tratamentul modern al HTA a dus la scăderea morbidității și mortalității prin accidente cerebrovasculare, complicații renale sau insuficiență cardiacă, dar nu prin accidente coronariene acute sau moarte subită. Aceasta a condus la ideea că reducerea factorilor de risc coronarieni nu se poate realiza numai prin controlul TA și că sînt necesare alte mijloace care să reducă incidența și severitatea factorilor de risc la hipertensivi. Noile medicamente antihipertensive din grupa blocantelor alfa-adrenergice, din grupa medicamentelor cu acțiune dublă (combinată), blocantele de calciu și IEC au și efecte favorabile pe HVS, pe profilul lipidic și, posibil, pe aterogeneză, realizînd astfel acțiuni terapeutice complexe.

4. Față de grupele clasice de medicamente antihipertensive, care au una sau mai multe acțiuni pe mecanisme patogenice hipertensive cunoscute, în ultimii 5 ani, au apărut droguri noi, care sugerează existența altor mecanisme hipertensive. Astfel, sînt în studiu și tind să se impună în folosirea clinică medicamente care „deschid" canalele de potasiu și medicamente care acționează pe receptori serotoninergici. Chiar dacă aceste medicamente au o utilizare limitată, cîștigul teoretic al unora din ele este considerabil, întrucît el deschide calea unor cercetări viitoare, posibil mai fructuoase.

5. Cum pot fi implementate noile medicamente antihipertensive în „terapia în trepte" a HTA este o întrebare legitimă. Deși nu s-a dat un răspuns pertinent și direct, totuși, terapia în trepte a HTA tinde să evolueze de la o terapie în trepte standard, spre una individuală și — mai recent — spre una liberală.

Scanned with OKEN Scanner

În paragrafele următoare vor fi trecute în revistă unele medicamente antihipertensive, care au intrat în terapeutică în ultimii ani. Pentru unele, experienţa este limitată şi valoroasă, dar altele îşi aşteaptă confirmarea eficienţei pe loturi mari de hipertensivi. Vor fi prezentate: medicamente cu acţiune pe alfa-receptori adrenergici; medicamente cu acţiune dublă sau combinată; medicamente care acţionează pe canalele de potasiu; antiserotoninice; blocante de calciu. Inhibitorii enzimei de conversie şi rolul lor în tratamentul HTA au fost prezentaţi de unul din noi, relativ recent, într-un articol amplu (*Med. Internă*, 1988, 40, 6, 491—508).

Medicamente cu acţiune pe afla-receptorii adrenergici

Întrebuinţarea prazosinului, medicament $alfa_1$-blocant selectiv în tratamentul HTA şi demonstrarea eficacităţii sale a stimulat cercetările pentru identificarea de noi medicamente antihipertensive cu acţiuni similare, dar cu efecte secundare mai reduse. Studiile au condus, pe lîngă descoperirea de noi medicamente eficace, la cunoaşterea mai corectă a activităţii alfa-adrenoreceptorilor centrali şi periferici. Dintre medicamentele cu acţiune predominantă $alfa_1$-blocantă nou introduse în terapia unor forme de HTA, s-au impus, prin calităţile lor farmacologice şi terapeutice, urapidilul şi doxazosinul. O prezentare extrem de sumară a rolului $alfa_1$-adrenoreceptorilor în fiziologia şi fiziopatologia cardiovasculară facilitează înţelegerea acţiunii terapeutice a acestor medicamente.

Pe baza studiilor de biologie moleculară şi de farmacologie, au fost identificate subtipurile de $alfa_1$- şi $alfa_2$-adrenoreceptori postsinaptici şi presinaptici, localizările acestora la nivelul fibrelor musculare netede vasculare în variate regiuni ale sistemului nervos central. Alfa-adrenoreceptorii presinaptici sînt predominant de tip $alfa_2$, pe cînd, la nivel postsinaptic, ambele subtipuri $alfa_1$ şi $alfa_2$ se găsesc în proporţii egale. Stimularea $alfa_1$- receptorilor postsinaptici vasculari produce vasoconstricţie, creşterea rezistenţei vasculare periferice (HVP) şi a TA. Efecte similare se obţin şi prin stimularea $alfa_2$-receptorilor postsinaptici, dar procesele contractile se realizează, probabil, diferit. Neurotransmiţătorii endogeni — noradrenalina şi adrenalina — sînt agonişti neselectivi, stimulînd în mod egal $alfa_1$- şi $alfa_2$-adrenoreceptorii. Pentru $alfa_1$-adrenoreceptori, sistemele efectoare realizează în final eliberarea de calciu intracelular în citoplasmă, activarea proteinkinazei C şi posibilul plus de calciu extracelular transmembranar (prin intermediul canalelor de calciu).

În sistemul nervos central, alfa-adrenoreceptorii sînt de subtipul $alfa_1$ şi $alfa_2$. Subtipul $alfa_2$ se găseşte în centrii nervoşi esenţiali pentru controlul TA: centrul vasomotor, nucleul tractusului solitar şi nucleul vagului. Ei sînt ţinta drogurilor clasice antihipertensive cu acţiune centrală: clonidina, alfametildopa, guanfacina. Stimularea acestor receptori presinaptici de $alfa_2$-agonişti lipofili (de tipul clonidinei sau guanfacinei) activează un neuron inhibitor, scăzînd astfel activitatea sistemului simpatic periferic şi consecutiv TA şi frecvenţa cardiacă. $Alfa_1$-adrenoreceptorii centrali, probabil, sînt implicaţi în funcţia baroreflexă.

Substanţa antagonistă clasică a alfa-receptorilor este fentolamina, care are acţiune neselectivă, blocînd atît receptorii $alfa_1$, cît şi $alfa_2$. Fentolamina

Scanned with OKEN Scanner

nu s-a impus în tratamentul HTA din cauza duratei de acțiune scurte, dificultăților în ajustarea dozelor, precum și datorită efectelor secundare (tahicardie reflexă, retenție hidrică). Un progres substanțial s-a obținut prin introducerea în terapeutică a unui blocant selectiv pe alfa$_1$-receptori, fără afinitate pentru alfa$_2$-receptorii, adică a prazosinului. O nouă generație de alfa$_1$-blocante selective — trimazosin, terazosin și, mai ales, doxazosin — a fost introdusă în terapeutică, ultimul având avantajul unei durate de acțiune mai prelungite, a unei toleranțe optime (ceea ce permite administrarea în doză zilnică unică) și efecte secundare mai mici.

Doxazosinul este inhibitorul alfa$_1$-selectiv care tinde să se impună în tratamentul HTA, prin efectele sale favorabile pe RVP și, deci, pe nivelul TA, precum și prin efectele sale benefice asupra profilului lipidic și, implicit, asupra factorilor de risc coronarieni.

Activitatea farmacologică a doxazosinului rezidă în gradul de selectivitate pentru alfa$_1$-adrenoreceptorii de la nivelul fibrei netede vasculare. El antagonizează activitatea stimulantă a noradrenalinei asupra alfa$_1$-receptorilor postsinaptici, fără să influențeze activitatea alfa$_2$-receptorilor pre- sau postsinaptici. Inhibiția alfa$_1$-receptorilor produce relaxarea mușchiului neted vascular, vasodilatație, scăderea RVP și a TA (fig. 31).

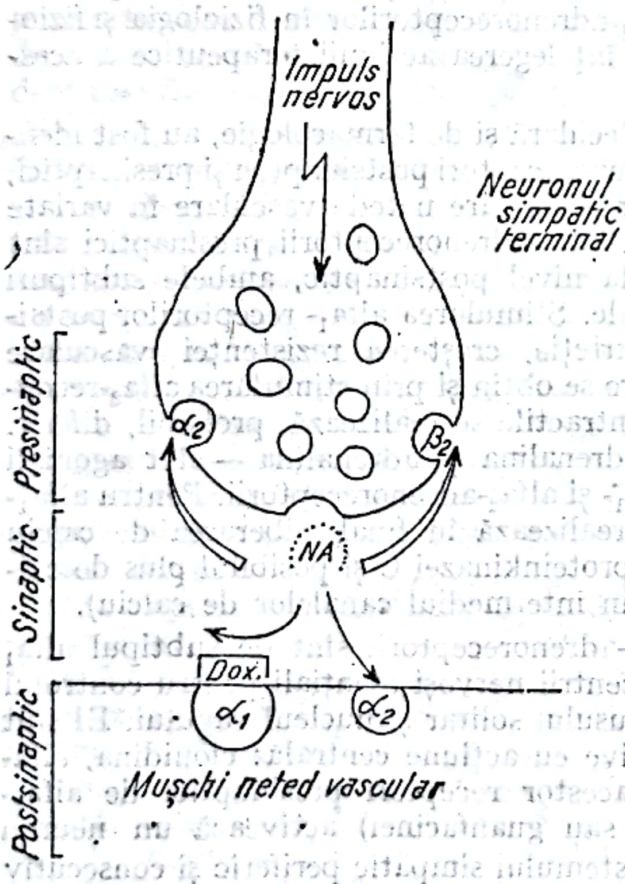


Fig. 31 — Reprezentarea schematică a receptorilor alfa-adrenergici de la nivelul neuronului simpatic terminal și al mușchiului neted vascular. Doxazepinul *(Dox.)* — alfa$_1$-blocant postsinaptic selectiv — inhibă efectele vasoconstrictoare ale noradrenalinei *(NA)* la nivelul alfa$_1$-receptorilor de pe suprafața fibrei musculare netede vasculare (după *Taylor SH.*).

Farmacocinetică. Doxazosinul este lent absorbit pe cale orală și biodisponibilitatea la normal este între 62—69%. Timpul de înjumătățire plasmatic este între 10—12 ore la persoane normale și de 19—22 de ore la persoane hipertensive sub tratament prelungit, ceea ce permite administrarea sa în

Scanned with OKEN Scanner

doză unică pe zi. Concentrația plasmatică de vîrf a medicamentului se obține la 2—3 ore după ingestia orală și crește proporțional cu doza administrată (doză terapeutică: între 2 și 8 mg/zi). Există o relație liniară între concentrația plasmatică a medicamentului și efectele sale antihipertensive. Această relație directă necesită timp pentru a se manifesta, astfel încît efectele drogului pe TA se produc la cîteva ore după realizarea vîrfului de concentrație plasmatică.

Doxazosinul este metabolizat în cea mai mare parte la nivelul ficatului și numai o mică parte (5%) se elimină prin rinichi, nemodificat. *Clearance*-ul său plasmatic este mic, mai mic decît al prazosinului, explicînd durata relativ lungă de eliminare a drogului.

Farmacodinamie. Activitatea farmacodinamică principală a doxazosinului se exercită la nivelul vaselor de rezistență arteriolară și, în mai mică măsură, pe sistemul venos de capacitanță. Inhibiția selectivă a stimulării simpatice a alfa$_1$-receptorilor postsinaptici are drept urmare reducerea rezistenței vasculare în toate păturile vasculare regionale — proporțional cu reprezentarea alfa$_1$-receptorilor în aceste regiuni. Întrucît circulația renală și cutanată este mai bogată în alfa$_1$-receptori decît teritoriile splanhnic, cerebral și pulmonar, scăderea rezistenței vasculare și creșterea fluxului sanguin este mult mai evidentă în aceste regiuni. Capacitatea doxazosinului de a induce relaxarea vasculară este dependentă nu numai de populația alfa-receptorilor din teritoriul vascular, dar și de nivelul actual al stimulării simpatice, precum și de intensitatea activității vasomotorii induse de metaboliții locali (de exemplu, la nivel muscular). Ca urmare a efectelor circulatorii primare — dilatarea arteriolelor sistemice și a vaselor de capacitanță venoasă — se produce scăderea presiunii arteriale sistemice, descreșterea presarcinii și a postsarcinii, scăderea presiunii parietale ventriculare și a consumului miocardic de oxigen (O_2). Din cauza numărului extrem de mic de alfa$_1$-receptori la nivelul miocardului atrial și ventricular, unde predomină beta-receptorii, doxazosinul nu are efecte directe cronotrope și inotrope și nu influențează direct frecvența cardiacă, contractilitatea miocardică și debitul cardiac.

Spre deosebire de alte medicamente cu efect antihipertensiv, doxazosinul nu are influență pe reflexele baroreceptoare și nici efect direct pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron, astfel încît administrarea sa nu induce mecanisme semnificative de contrareglare.

Una din condițiile importante, necesare unei medicații antihipertensive moderne, o constituie efectele sale favorabile asupra metabolismului lipidic și a toleranței la glucide. Este cunoscut că diureticele și beta-blocantele, în tratamente prelungite, cresc colesterolul total și trigliceridele, scad HDL-colesterolul și cresc raportul aterogen colesterol total/HDL-colesterol, pe cînd blocantele de calciu și inhibitorii enzimei de conversie nu au efecte metabolice. Medicamentele cu acțiune alfa$_1$-antagoniste — ca doxazosinul, prazosinul — scad concentrația totală de colesterol și trigliceride, scad LDL-colesterolul, cresc fracțiunea HDL și cresc raportul HDL/LDL. Mecanismul prin care se realizează aceste modificări metabolice favorabile nu este pe deplin cunoscut, dar se pare că se produce o creștere a activității receptorilor LDL hepatici și o descreștere consecutivă a sintezei de colesterol. Efectele favorabile sau cel puțin neutre ale doxazosinului pe nivelul lipoproteinelor serice poate avea implicații în tratamentele pe termen lung, prin scăderea unuia din importanții

Scanned with OKEN Scanner

factori de risc coronarieni (dislipidemia). Doxazosinul nu modifică toleranța la hidrați de carbon și nu produce creșterea acidului uric.

Doxazosinul în tratamentul HTA. Doza medie de doxazosin, în monoterapie, pentru tratamentul HTA ușoare și medii (TA diastolică mai mică decît 115 mmHg) este între 2 și 4 mg/zi, de regulă administrată în priză unică. Aproximativ 50% din hipertensivi răspund la doze de 2 mg/zi, 82% la ⩽ 4 mg/zi și 100% la ⩽ 8 mg/zi, cu reducerea TA diastolice în jur de 90 mmHg. Scăderea presiunii arteriale sistolice și diastolice se realizează prin scăderea rezistenței arteriolare sistemice, se menține în repaus și la efort și se prelungește ca durată timp de 24 de ore. Medicamentele antagoniste alfa-adrenergice reduc nu numai TA prin relaxare vasculară, dar atenuează și efectele vasoconstrictoare induse de modificarea de poziție din clino- în ortostatism. Întrucît doxazosinul se absoarbe lent, se realizează o acțiune farmacologică stabilă în 2—6 ore, ce nu produce decît modificări tensionale posturale minime.

Eficacitatea doxazosinului în tratamentul HTA ușoare și medii a fost testată comparativ cu alte medicamente antihipertensive, din diverse clase: prazosin ($alfa_1$-blocant), atenolol ($beta_1$-blocant selectiv), hidroclorotiazidă, nifedipin (blocant de calciu), enalapril (inhibitor al enzimei de conversie). Rezultatele obținute confirmă eficacitatea remarcabilă a doxazosinului, similară cu a oricăruia din cele cinci antihipertensive folosite mai ales în monoterapie, dar și în asociații patogene complementare (diuretice, beta-blocante, IEC). Unele studii demonstrează rezultate foarte bune (84%) în HTA severă (TA distolică ⩾ 115 mmHg), în HTA cu moderată insuficiență renală (doze medii ⩽ 8 mg/zi) și la persoanele hipertensive cu diabet zaharat non-insulinodependent. Astfel de rezultate se obțin în condițiile unor efecte adverse moderate sau mici, la aproximativ 17% din persoanele tratate; dintre reacțiile secundare, majoritatea sînt corelate cu activitatea farmacologică a doxazosinului de inhibiție a $alfa_1$-receptorilor, ca, de exemplu, amețeală la trecerea în poziție ortostatică, senzație de oboseală, retenție de lichide, gură uscată. Majoritatea acestor efecte adverse sînt mici și tolerabile, astfel încît renunțarea la medicament este extrem de rară.

Avantajele utilizării doxazosinului rezultă nu numai din rezultatele excelente obținute în controlul HTA, sub diversele sale forme, al tolerabilității drogului și al efectelor sale adverse relativ mici, cît mai ales în modificarea favorabilă a profilului lipidic plasmatic și a factorilor de risc pentru boala coronariană. În tratament prelungit, doxazosinul scade nivelurile serice ale colesterolului total și ale trigliceridelor și crește fracțiunea HDL-colesterol și raportul HDL/colesterol total. Aceste rezultate sînt net diferite de cele obținute prin beta-blocante sau hidroclorotiazidă, care cresc nivelul trigliceridelor, colesterolului total și scad fracțiunea HDL-colesterol și raportul HDL/colesterol total. Pe termen lung, scăderea susținută a presiunii arteriale și modificările favorabile ale lipoproteinelor serice, obținute prin doxazosin, conduc la reducerea riscului coronarian la persoanele hipertensive, ceea ce constituie unul din obiectivele majore ale medicației antihipertensive moderne. Într-un studiu comparativ asupra evaluării riscului de boală coronariană, la persoanele cu HTA ușoară și medie tratate cu doxazosin și atenolol, s-a constatat că, după un an de medicație, doxazosinul reduce riscul de boală coronariană cu 22%, în timp ce atenololul produce numai o reducere de 4%, în condițiile unei eficacități antihipertensive similare (Talseth T. și colab., 1988). Datele actuale sugerează că medicația inhibitoare selectivă a $alfa_1$-receptori-

lor are indicaţii speciale la hipertensivii cu dislipidemie variată, la cei cu diabet zaharat sau la cei care cumulează factori de risc coronarieni. Unele date experimentale au atestat suplimentar că doxazosinul reduce sinteza de colagen din peretele vascular şi îngroşarea arteriolară în vasele de rezistenţă, probabil prin reducerea tensiunii intravasculare, influenţînd, astfel, una din componentele principale fiziopatologice din HTA esenţială.

O indicaţie de terapie specială a doxazosinului a fost confirmată în ultimul timp la pacienţii cu feocromocitom. Deşi tratamentul chirurgical are indicaţie formală, un tratament medical este indispensabil pentru pregătirea preoperatorie sau în cazurile inoperabile. La 1/2 din bolnavi s-a obţinut controlul TA numai cu doxazosin, explicabil prin prevenirea paroxismelor hipertensive, datorită acţiunii prelungite a drogului. La restul de bolnavi a fost necesară continuarea cu doze mici de beta-blocant, pentru a preveni creşterea frecvenţei cardiace. Dozele de doxazosin folosite pot varia între 5 şi 16 mg/zi (eventual în mai multe prize), dar ele trebuie ajustate cu grijă la acest subgrup de hipertensivi. Studiul nivelurilor catecholaminelor plasmatice şi urinare la persoanele primind doxazosin a arătat valori nemodificate sau uşor scăzute, spre deosebire de ceea ce se produce după prazosin.

Urapididul este un medicament antihipertensiv cunoscut de aproximativ 20 de ani, dar valoarea sa în tratamentul HTA, în special în administrare i.v. sau în perfuzie, a fost amplu studiată şi stabilită în ultimii ani.

Este un derivat de uracil, ale cărui efecte antihipertensive sînt rezultatul activităţii sale vasodilatatoare pe sectorul arteriolar şi al descreşterii RVP.

Mecanismul de acţiune al urapidilului a fost precizat în ultimul timp. Drogul este un inhibitor al receptorilor alfa$_1$-adrenergici postsinaptici, ceva mai slab decît prazosinul şi cu efecte neglijabile pe receptorii alfa$_2$-postsinaptici. Principala consecinţă a inhibiţiei pe alfa$_1$-receptori o constituie vasodilataţia arteriolară şi scăderea RVP, verigi importante în acţiunea antihipertensivă a preparatului.

Urapidilul este un slab antagonist selectiv al beta$_1$-receptorilor, dar nu acţionează pe beta$_2$-receptori. În experiment, efectul pe beta-receptori se asociază cu un grad redus de activitate simpatică intrinsecă. Blocarea receptorilor beta prin urapidil, în dozele terapeutice, nu joacă vreun rol în efectul său antihipertensiv. Medicamentul are o acţiune hipotensoare prin mecanism central — dovedită experimental — care nu este mediată de receptori adrenergici centrali, ca în cazul clonidinei, guanfacinei şi alfa-metildopei. Acţiunea hipotensoare centrală pare să fie rezultatul acţiunii urapidilului pe receptorii serotoninergici 5-HT$_{1A}$, dar nu pe receptorii centrali 5-HT$_2$. Ca urmare, se produce o scădere a stimulării simpatice centrale, ceea ce explică absenţa tahicardiei reflexe, produsă ca urmare a efectului vasodilatator periferic.

Prin acţiunile sale combinate, la nivelul alfa$_1$-receptorilor şi al receptorilor 5-HT$_{1A}$ şi, parţial, pe receptorii beta$_1$, urapidilul îndeplineşte condiţiile unui medicament cu acţiune hibridă.

Farmacocinetică. Absorbţia preparatului pe cale orală este rapidă, realizînd o biodisponibilitate între 72% şi 92%. Timpul de înjumătăţire este de 2,7 ore în caz de administrare parenterală şi de 4,7 ore după administrare orală. Concentraţia maximă este atinsă între 30 şi 60 de minute, iar după injectarea i.v. a 25 mg urapidil concentraţia sanguină scade după o curbă biexponenţială. Legarea de proteinele plasmatice a drogului este de aproximativ

Scanned with OKEN Scanner

90%. Există o corelație directă între concentrația sanguină a preparatului și scăderea TA.

Urapidilul este metabolizat intens în ficat, astfel încît 50—70% din doza administrată apare în urină, dar numai 15% sub forma componentului inițial. Aproximativ 1/2 din forma care apare în urină este un metabolit inactiv p-hidroxilat, dar restul, metaboliți urinari, au activitate similară cu preparatul inițial. Unul din aceștia are importanță mai mare în cazul administrării prelungite.

Unele aspecte farmacocinetice sînt particulare la bolnavii cu afecțiuni hepatice severe, absorbția drogului nu este modificată, dar timpul de înjumătățire crește, ajungînd la aproximativ 20 de ore. În bolile renale, farmacocinetica preparatului nu este modificată pînă la un *clearance* de creatinină de aproximativ 40 ml/min, în schimb, la scăderi mai mari ale filtratului glomerular, dozele trebuie reduse. La vîrstnici, din cauza reducerii volumului de distribuție și a *clearance*-ului (de 3,5 ori), este necesară, de asemenea, reducerea controlată a dozelor.

Interacțiunile medicamentoase ale urapidilului sînt puțin cunoscute; concentrația de digoxină serică nu este modificată, dar administrarea concomitentă de urapidil și cimetidină reduce doza metabolizată hepatic.

Modificările hemodinamice produse de urapidil au fost studiate după administrare i.v., după tratamente cronice la persoane hipertensive, ca și la indivizi normali.

Principala modificare înregistrată în mod constant este scăderea rezistenței vasculare sistemice (RVS), consecință a acțiunii vasodilatatoare produse prin blocarea alfa$_1$-receptorilor postsinaptici. Diminuarea rezistenței sistemice se petrece în special în teritoriul splanhnic, în vasele extremităților, probabil în teritoriul renal, precum și în vasele de capacitanță. Modificările hemodinamice se instalează rapid, în 5—10 minute, după administrare i.v. și revin la valorile anterioare la cîteva ore după injectare.

Presiunea arterială sistolică, diastolică și medie scad după administrarea acută și cronică la persoanele hipertensive. După administrare orală, TA scade nesemnificativ la persoanele normotensive, sănătoase sau cu insuficiență cardiacă. Rareori urapidilul produce o hipotensiune ortostatică importantă, explicată prin venodilatație și fenomenul de *pooling* venos.

Frecvența cardiacă crește puțin după administrarea i.v. sau nu se modifică semnificativ după administrarea cronică. Absența tahicardiei reflexe este importantă pentru tratamentul HTA și este, probabil, explicabilă prin reducerea tonusului simpatic central, ca și prin atenuarea activității baroreflexe, indusă de blocada alfa$_1$-receptorilor centrali.

Debitul sistolic rămîne nemodificat după administrarea cronică, dar, de obicei, crește în stadiul acut sau la persoanele cu insuficiență cardiacă congestivă; descreșterea rezistenței periferice explică creșterea debitului sistolic. De regulă, se tinde să crească prin frecvență cardiacă sau prin debit bătaie. Într-un studiu efectuat prin administrare de urapidil *per os* (60—120 mg/zi, timp de 6—12 luni) au fost observate: creșterea fracției de ejecție (FE) și descreșterea stresului telesistolic, descreșterea grosimii septului, a diametrului telediastolic și a masei ventriculului stîng — efecte benefice în tratamentul HTA esențiale.

Presiunea venoasă centrală scade după urapidil în administrare acută dar scăderea pare nesemnificativă în insuficiența cardiacă congestivă cronică.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările hemodinamicii renale sînt mai multe după administrarea acută și se manifestă prin creșterea tranzitorie a fluxului sanguin renal la persoanele hipertensive; în administrare cronică, urapidilul nu modifică funcția renală.

Hemodinamica pulmonară este afectată la persoanele cu insuficiență cardiacă congestivă după urapidil i.v.; de regulă, scade PAP (presiunea arterială pulmonară) și PCP. La bolnavii cu HTP secundară bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC), PAP scade prin diminuarea rezistenței vasculare pulmonare, în ciuda creșterii debitului cardiac (DC). Descreșterea rezistenței vasculare pulmonare este mai mare decît a celei sistemice, în contrast cu efectul hidralazinei, care nu modifică PAP, dar scade RVS.

Eficacitatea antihipertensivă a urapidilului a fost studiată în urgențele hipertensive, în tratamentul de durată al HTA — de gravitate variată —, în feocromocitom. Majoritatea cercetărilor au fost efectuate după administrarea în monoterapie, în comparație cu alte medicamente antihipertensive cu eficacitate recunoscută sau în asociația urapidil+diuretice, urapidil+beta-blocante.

Pentru tratamentul de lungă durată al HTA, rezultatele obținute prin urapidil (doză medie zilnică de 60 mg × 2) au fost comparate cu cele obținute prin captopril, blocante de calciu, beta-blocante, droguri cu acțiune centrală, prazosin. Eficacitatea antihipertensivă a fost similară între captopril și urapidil (rata de răspuns favorabil: 58% pentru captopril și 62% pentru urapidil), favorabilă pentru urapidil față de nitrendipină (67% față de 49%), egală între urapidil și beta-blocante, urapidil-prazosin, urapidil-medicamente cu acțiune centrală.

În HTA severă, administrarea de urapidil în doză de 60 mg, de două ori pe zi, a determinat rezultate bune în controlul TA la 75% din cazuri pentru monoterapie și la 83% în caz de terapie combinată. Reducerea TA obținută în 12 săptămîni a rămas stabilă pînă la săptămîna a 52-a, în condițiile menținerii dozei, și fără efecte adverse semnificative. Rezultate bune au fost obținute, de asemenea, prin asociația urapidil-beta-blocante în tratamentul puseelor din feocromocitom, ca și în prevenirea lor.

Eficacitatea tratamentului de lungă durată cu urapidil în HTA esențială trebuie corelată cu toleranța drogului și cu influența sa pe diverși parametri metabolici. Cele mai frecvente efecte secundare — amețeală, greață, cefalee — sînt tranzitorii, dispar aproape totdeauna spontan și nu produc întreruperea terapiei. Incidența reacțiilor adverse este mai mică pentru captopril și metoprolol, față de urapidil, dar acestea sînt mai frecvente la nifedipină, nitrendipină, clonidină și alfa-metildopa.

Un avantaj substanțial al urapidilului îl constituie faptul că nu modifică parametrii biologici (glucoză, acid uric, colesterol, trigliceride, K^+), spre deosebire de diuretice sau beta-blocante, și poate fi administrat cu deplină securitate la hipertensivii cu BPOC sau cu afectarea funcției cardiace. Nu se cunosc pînă în prezent contraindicații specifice pentru urapidil și nici interacțiune cu alte droguri.

Administrarea i.v. a urapidilului reprezintă un progres real în tratamentul urgențelor hipertensive. Dozele necesare pentru reducerea TA variază între 25 și 50 mg; de regulă, se începe cu un bolus de 25 mg, iar după 10—15 minute se poate adăuga o cantitate suplimentară de 25 mg, în cazul în care nu s-a obținut controlul TA. O perfuzie cu urapidil, sub 1 mg/minut, este rareori

Scanned with OKEN Scanner

necesară pentru stabilirea rezultatului obținut. Efectul maxim pe TA se produce în primele 60 de minute și durata acțiunii hipotensoare, după o singură administrare i.v., variază între 15 minute și 6 ore. Frecvența cardiacă poate crește puțin și tranzitor, iar scăderea TA se face relativ rapid prin modificarea RVP. Rareori se produce o hipotensiune ortostatică, mai frecventă, ca și reacția hipertensivă în decubit, după doze mai mari de urapidil. Ca o reacție de contrareglare, s-a notat, după administrarea i.v., o creștere a activității reninei plasmatice (ARP) și a concentrației de norepinefrină, epinefrină și angiotensină II.

Indicația de administrare i.v. a urapidilului o constituie urgențele hipertensive, HTA din timpul anesteziei și postoperator (după *by-pass* aortocoronarian), HTA din preeclampsie, precum și unele forme de sindrom de debit mic, cu insuficiență cardiacă congestivă. Rezultatele obținute prin urapidil i.v. în tratamentul urgențelor hipertensive este comparabil cu cel obținut prin nitroprusiat de sodiu sau diazoxid. Drogul poate fi folosit cu deplină securitate, neafectînd direct performanța miocardică, în hipotensiunea controlată din anestezie, în tratamentul episoadelor hipertensive la bolnavii neurochirurgicali, ca și în hipertensiunea postoperatorie după *by-pass* aortocoronarian; în această ultimă situație, scăderea de TA se face mai lent, ceea ce poate constitui un avantaj față de nitroprusiatul de sodiu.

Urapidilul a fost folosit, în administrare i.v. urmată de perfuzie, în preeclampsia severă, cu rezultate bune, comparabile cu cele obținute prin alte antihipertensive administrate parenteral; un avantaj este constituit de faptul că nu crește presiunea intracraniană.

Medicamente cu acțiune dualã sau combinată

În ultimii ani, a fost sintetizat, experimentat și folosit în tratamentul HTA un grup de medicamente care combină în aceeași moleculă două sau mai multe acțiuni terapeutice. Ele sînt grupate în clasa antihipertensivelor cu acțiune dublă, combinată sau hibridă. Capul de serie al acestor medicamente îl reprezintă *labetalolul*, care are acțiune blocantă atît pe alfa-, cît și pe beta-receptorii adrenergici și, în plus, are o activitate $beta_2$-agonistă periferică; în final, labetalolul produce o vasodilatație periferică și blocare beta-adrenergică. El diferă, astfel, ca acțiune de beta-blocantele neselective (de exemplu, propranololul), care realizează un efect antihipertensiv în condițiile creșterii rezistenței vasculare periferice (RVP).

Noile medicamente antihipertensive din această clasă combină beta-blocarea adrenergică cu vasodilatația obținută prin stimularea $beta_2$-receptorilor din vasele periferice sau blocarea $alfa_1$-receptorilor. O listă a noilor medicamente cu acțiune combinată, folosite în tratamentul HTA, se regăsește în tabelul XXXIX.

Folosirea medicamentelor cu acțiune combinată în tratamentul HTA apare logică din mai multe puncte de vedere. În primul rînd, etiologia HTA esențiale este multifactorială, astfel încît numeroase mecanisme pot fi importante pentru creșterea TA; mai mult, în orice formă sau etapă de evoluție a HTA, creșterea RVP totale reprezintă anomalia hemodinamică cea mai caracteristică, care stă la baza creșterii TA. Din aceste rațiuni, medicamentele

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXXIX

Medicamente antihipertensive cu acţiune combinată

Medicamentul	Acţiunea majoră
Carvedilol	Beta-blocare non-selectivă + vasodilataţie datorită acţiunii $alfa_1$-blocante
Celilprolol	$Beta_1$-blocare + $alfa_2$-blocare
Dilevalol	Beta-blocare non-selectivă + acţiune $beta_2$-agonistă
BW A 5756	Beta-blocare non-selectivă + inhibiţia enzimei de conversie a angiotensinei

cu acţiune combinată apar logice în tratamentul HTA, întrucît însumează efectele blocării $beta_1$-receptorilor cardiaci şi ale reducerii rezistenţei vasculare periferice. Vasodilataţia periferică, produsă de acest grup de medicamente, poate fi realizată printr-unul sau mai multe mecanisme: acţiune blocantă pe $alfa_1$-receptori, care interferează cu tonusul vasoconstrictor; acţiune $beta_2$-agonistă, care realizează o vasodilataţie $beta_2$-mediată; acţiune independentă de receptorii alfa sau beta.

Experienţa clinică pozitivă, înregistrată pînă în prezent cu cel puţin trei medicamente din această grupă (în afară de labetalol) — celiprolol, carvedilol şi dilevalol —, efectele comparative cu alte antihipertensive (beta-blocante neselective, diuretice, blocante de calciu etc.) şi reacţiile secundare mai mici au stimulat cercetările actuale şi interesul pentru drogurile antihipertensive cu acţiune combinată.

Celiprololul este unul din medicamentele antihipertensive cu acţiune dualã (combinată), care are o acţiune predominant antagonistă pe $beta_1$-receptori, o moderată activitate antagonistă pe $alfa_2$-receptori şi un grad mediu de activitate agonisită pe $beta_2$-receptori. El are o structură moleculară diferită de a altor beta-blocante (sub forma unei substituţii de dietiluree), ceea ce-i conferă proprietăţi neîntîlnite la alţi membri ai acestui grup.

Celiprololul este de 100 de ori mai potent în stimularea $beta_1$-receptorilor decît a $beta_2$-receptorilor; în plus, are o moderată activitate agonisită pe $beta_2$-receptori şi este lipsit de activitate stabilizantă de membrană. Un element esenţial în acţiunea sa farmacologică — distinctă de acţiunea pe adrenoreceptori—este capacitatea sa de a relaxa muşchiul neted vascular şi bronşic şi, în acelaşi timp, de a stimula miocardul.

Proprietăţi farmacocinetice. Celiprololul are o absorbţie digestivă excelentă, independentă de ingestia de alimente. Are o distribuţie hidrofilică predominantă, ceea ce-i reduce capacitatea de a penetra în sistemul nervos central (SNC), explicînd efectele secundare minime la nivelul SNC, spre deosebire, de exemplu, de propranolol, care este puternic lipofilic.

Are un timp de înjumătăţire farmacologic prelungit, ceea ce permite administrarea într-o singură priză zilnică, în tratamentul bolnavilor cu HTA şi cardiopatie ischemică.

Celiprololul suferă un metabolism minim şi este excretat în cea mai mare parte nemodificat în urină şi fecale. Existenţa unor căi de excreţie duble are avantaje potenţiale: în insuficienţa renală drogul se elimină în cantitate

Scanned with OKEN Scanner

adecvată prin bilă, pe cînd în insuficiența hepatică se elimină prin urină. Această variație în eliminare tinde să mențină o concentrație plasmatică eficace de celiprolol în ambele situații clinice.

Proprietăți farmacodinamice:

1. Celiprololul are un înalt grad de blocare selectivă a $beta_1$-receptorilor. Efectele sale pe mușchiul neted bronșic (realizînd bronhodilatație) ilustrează acțiunea sa selectivă pe $beta_1$-receptori.

2. Activitatea agonisită pe $beta_2$-receptori constituie una din condițiile esențiale ale unui beta-blocant cu eficacitate maximă în tratamentul HTA.

Celiprololul are o ușoară acțiune $beta_2$-agonistă la nivelul inimii și al vaselor periferice. Aceasta se exprimă prin absența bradicardiei sau o scădere ușoară a frecvenței cardiace după celiprolol, comparativ cu bradicardia semnalată după atenolol și metoprolol, $beta_1$-blocante selective, dar fără activitate agonistă pe $beta_2$-receptori. Explicația acestui fenomen rezultă din faptul că stimularea $beta_2$-receptorilor din nodulul sinusal contracarează reducerea excesivă a frecvenței cardiace, care ar putea rezulta numai din blocarea selectivă a $beta_1$-receptorilor.

Activitatea $beta_2$-agonistă la nivelul circulației periferice se exprimă prin reducerea rezistenței vasculare în diverse teritorii. Celiprololul reduce rezistența vasculară sistemică (RVS), ca urmare a selectivității acțiunii $beta_1$-blocante, a redusei sale activități agoniste pe $beta_2$-receptorii vasculari și a capacității intrinseci de a relaxa mușchiul neted vascular. Efectele de reducere a RVS prin celiprolol au fost observate la voluntari normali și la persoane cu cardiopatie ischemică, în contrast cu reducerea RVS cutanate după propranolol, atenolol și metoprolol.

3. Celiprololul are, foarte probabil, o acțiune stimulantă miocardică intrinsecă, contrastînd cu efectele depresive pe pompa cardiacă a majorității beta-blocantelor. Această activitate stimulantă miocardică contribuie, probabil, la reducerea volumului ventriculului stîng (VS), creșterea FE și a DC observată după celiprolol, comparată cu modificările de sens opus, care urmează tratamentului cu propranolol, atenolol, metoprolol.

4. Scăderea RVS este una din condițiile esențiale ale unui tratament eficace al HTA, indiferent de tipul de medicație întrebuințat. Beta-blocantele neselective cresc RVS, atît direct prin blocada beta-receptorilor vasodilatatori, cît și reflex, prin depresia funcției VS. Celiprololul, prin acțiunile sale selective $beta_1$-blocante, a slabei sale activități agoniste pe $beta_2$-receptorii vasculari, precum și datorită unei activități intrinseci vasodilatatoare, reduce RVS. Deși activitatea vasodilatatoare intrinsecă prin celiprolol a fost demonstrată în experiment, la om nu se pot separa componentele vasodilatatoare intrinseci vasculare, de cele $beta_2$-agoniste.

Durata activității farmacodinamice este importantă pentru modalitatea de administrare a drogului și pentru complianța bolnavului, în condițiile unui tratament extrem de îndelungat, ca în cazul HTA. Celiprololul are un timp de înjumătățire farmacodinamic care variază între 15 ore, pentru doze mici, pînă la 24 de ore, pentru doze mai mari. Aceasta permite administrarea sa în doză unică, atît în tratamentul HTA, cît și al anginei pectorale.

Folosire clinică. Experiența clinică a folosirii celiprololului în tratamentul HTA și al anginei pectorale este suficient de mare pentru a permite unele concluzii.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele antihipertensive considerate bune au fost consemnate în HTA ușoară și medie (TA diastolică < 115 mmHg), la o doză zilnică de 200—400 mg, administrată într-o singură priză. Studii controlate arată că eficacitatea antihipertensivă a celiprololului este comparabilă cu a propranololului, atenololului, metoprololului și nadololului, în condițiile unui efect bradicardizant semnificativ mai mic. Ca și alte beta-blocante, celiprololul are și efecte antianginoase similare, obiectivate prin creșterea toleranței la efort, scăderea dublului produs și a numărului atacurilor anginoase. Eficacitatea celiprololului în HTA a fost comparată cu cea a altor beta-blocante (în special metoprolol) sau ca enalaprilului. Celiprololul scade TA prin reducerea RVP, în timp ce DC rămîne nemodificat, pe cînd la metoprolol răspunsul hemodinamic este reprezentat de scăderea DC și păstrarea nemodificată a RVP. În administrare unică pe zi, celiprololul și enalaprilul au acțiune antihipertensivă similară, dar protecția la sfîrșitul intervalului de 24 ore față de creșteri hipertensive produse de efort este mai importantă și de mai lungă durată prin celiprolol.

Avantajele celiprololului, în primul rînd față de alte beta-blocante sau alte antihipertensive, derivă în principal din efectele sale (comparative): în special pe RVP și masa ventriculară; pe modificările induse pe profilul lipidic; în folosirea sa și la bolnavii cu arteriopatii periferice sau sindrom obstructiv bronșic.

Beta-blocantele sînt cunoscute a afecta funcția ventriculară la persoanele cu boală pulmonară obstructivă cronică, datorită acțiunii antagoniste pe $beta_2$-receptorii din fibrele musculare care controlează tonusul bronhomotor. Această acțiune, într-un grad mai mic, se regăsește și la beta-blocantele cu activitate simpatică intrinsecă. Celiprololul, atît în tratamentul pe termen scurt, cît și în tratament prelungit (> 1 an) s-a dovedit a nu induce tulburări ventilatorii la bolnavii hipertensivi, cu astm bronșic. VEMS (FEV) nu scade ca valoare absolută sau se îmbunătățește la persoanele astmatice ori cu BPOC, contrar a ceea ce se remarcă în cazul propranololului sau al pindololului. Drogul nu scade răspunsul $beta_2$-receptorilor bronșici după administrare de salbutamol.

Administrarea beta-blocantelor la persoanele hipertensive cu ateroscleroză obliterantă periferică este limitată sau contraindicată, din cauza efectelor nefavorabile pe circulația periferică deseori notate ca agravare a claudicației sau chiar apariția necrozei distale. Coexistența celor două afecțiuni este extrem de frecventă: mai mult de 90% din persoanele cu arteriopatie periferică au boală coronariană — dovedită angiografic — și 30—50% din bolnavii cu cardiopatie ischemică au concomitent determinări vasculare periferice.

De aceea, un beta-blocant cu proprietăți vasodilatatoare, ca celiprololul, oferă avantaje în tratamentul anginei pectorale (AP) sau al HTA; la persoanele cu ateroscleroză (AS) obliterantă periferică, în doza zilnică de 200 mg, celiprololul nu are efecte adverse pe fluxul sanguin periferic, obiectivat prin fotopletismografie, și nu induce manifestări clinice sugerînd ischemie la persoanele cu AS obliterantă periferică. În acest sens, claudicația intermitentă nu trebuie privită ca o contraindicație pentru administrarea de celiprolol.

Studiile controlate, efectuate în ultimii ani, au arătat că o parte importantă a medicației antihipertensive (prazosin, diuretice, alfa-metildopa etc.) are efecte nefavorabile pe metabolismul lipidic, element cu impact negativ în tratamentele de lungă durată. Variatele beta-blocante utilizate (propra-

Scanned with OKEN Scanner

nolol, atenolol, metoprolol), incluzînd şi pe cele cu activitate cardio-selectivă, reduc fracţiunea protectivă, HDL-colesterolul, şi cresc concentraţia trigliceridelor serice. Acest efect nefavorabil pe metabolismul lipidic ar rezulta din inhibiţia lipoproteinlipazei, indusă de acest tip de droguri. Studiile efectuate cu celiprolol — în special în tratamentele prelungite de pînă la 1 an — au dovedit că drogul creşte moderat HDL-colesterolul, scade LDL-colesterolul şi raportul LDL-colesterol/HDL-colesterol. Efectul favorabil pe metabolismul lipidic este de importanţă deosebită, întrucît celiprololul, ca şi alte medicamente antihipertensive noi (alfa$_1$-blocante), reduc doi din principalii factori de risc ai bolii coronariene (hiperlipoproteinemia, HTA).

Carvedilolul este încă unul din noile beta-blocante introduse în terapeutică din 1984, care cumulează şi o acţiune vasodilatatoare periferică importantă.

Mecanism de acţiune. Carvedilolul întruneşte două acţiuni farmacologice complementare:

— acţiune beta-blocantă neselectivă, care este de 3—4 ori mai mare decît a propranololului;

— acţiune vasodilatatoare, predominant arteriolară.

În realizarea vasodilataţiei periferice prin carvedilol intervin mai multe mecanisme: *1)* blocarea selectivă a alfa$_1$-receptorilor adrenergici — mecanism major; blocarea realizată este mai mică decît cea produsă de prazosin sau labetalol; *2)* blocarea influxului de calciu prin canalele lente de voltaj, în special în cazul dozelor mari; *3)* relativ recent (1987) a fost descris şi un efect slab de inhibiţie a receptorilor serotoninici tip 2.

Vasodilataţia periferică indusă determină reducerea rezistenţei vasculare locale, devenind, astfel, principalul mecanism antihipertensiv al carvedilolului. Acţiunea beta-blocantă contracarează efectele secundare ale vasodilataţiei periferice şi contribuie în mai mică măsură la efectul antihipertensiv al medicamentului. De altfel, DC este aproape nemodificat, iar bradicardia indusă de drog este nesemnificativă.

Efectele hemodinamice ale carvedilolului, studiate pe modele experimentale, iar la om în studii clinice, explică rezultatele favorabile obţinute în tratamentul HTA. Astfel au fost observate:

— reducerea marcată a RVS, urmată de reducerea TA cu valori medii de 25/19 mmHg;

— reducerea rezistenţei vasculare regionale, în special în teritoriul renal şi în cel coronarian; reducerea rezistenţei coronariene este evidentă în repaus, cît şi la efort, în special la bolnavii cu angină pectorală, ceea ce constituie un argument pentru folosirea carvedilolului în HTA cu angină pectorală;

— reducerea nesemnificativă a DC şi a frecvenţei cardiace;

— menţinerea nemodificată a FE a ventriculului stîng şi a filtratului glomerular.

Într-un studiu, a fost notată ameliorarea funcţiei sistolice şi diastolice a VS la bolnavii hipertensivi sau cu boală cardiacă ischemică.

Administrarea pe termen lung a carvedilolului reduce ARP şi nivelurile plasmatice de aldosteron şi creşte concentraţia de factor natriuretic atrial (ANF), datorită stimulării sale prin creşterea presiunii de umplere atrială.

Farmacocinetică. Carvedilolul are absorbţie bună intestinală, concentraţia maximă plasmatică realizîndu-se în aproximativ 2 ore de la administrarea *per os* şi în jumătate de oră de la administrarea parenterală. Drogul este

Scanned with OKEN Scanner

metabolizat hepatic, la prima trecere în proporție mare, astfel încît biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 25%. Are mare solubilitate lipidică și este eliminat prin bilă. Metabolizarea extensivă hepatică și eliminarea prin bilă îi limitează folosirea în hepatopatiile cronice.

Eliminarea renală sub forma unui metabolit este nesemnificativă, astfel încît carvedilolul se poate administra fără restricție în insuficiența renală, cu atît mai mult cu cît nu modifică filtratul glomerular.

Timpul de înjumătățire este de 7—8 ore după priza orală, efectul carvedilolului prelungindu-se 12—14 ore, astfel încît drogul este mai adesea administrat în priză unică.

Folosire clinică. De la introducerea în terapeutică a carvedilolului (1984) și pînă în prezent, s-a constatat, prin studii clinice extensive, că noul medicament antihipertensiv este eficient în monoterapie, în HTA ușoară sau medie (TA diastolică < 105 mmHg). Este indicat în special în HTA cu angină pectorală de efort, datorită efectului său pe circulația coronară. Drogul ar preveni accesele de angină de efort și ar reduce subdenivelarea segmentului ST la efort. Efectul antihipertensiv al carvedilolului este comparabil cu cel al metoprololului și atenololului. Se poate asocia în tratamentul HTA cu un diuretic, cu un inhibitor adrenergic cu acțiune centrală sau chiar cu un blocant de calciu (nicardipină).

Doza zilnică medie eficientă este de 25—50 mg, maximum 100 mg, administrată în priză unică sau în două prize. Pentru HTA ușoară sau moderată, doza zilnică recomandată de Hansson este mai mică de 25 mg. În HTA cu afectare renală sau în HTA nefrogenă cu insuficiență renală, dozele sînt similare cu cele folosite în HTA esențială; reducerea dozelor este necesară numai în cazul hepatopatiilor cronice.

Tolerabilitatea carvedilolului este apreciată ca bună. Dintre efectele secundare, cele mai frecvente sînt: *rash*-ul tegumentar, cefaleea, amețelile. Hipotensiunea la prima administrare este extrem de rară, iar hipotensiunea ortostatică — neimportantă. De subliniat că, spre deosebire de majoritatea beta-blocantelor, care, în administrare prelungită, au efecte metabolice defavorabile, carvedilolul nu modifică metabolismul lipidic sau glucidic. Datorită acestor calități, carvedilolul poate fi folosit în tratamentul HTA asociate cu diabet sau cu hiperlipoproteinemie.

În rezumat, carvedilolul este un antihipertensiv cu acțiune dublă (combinată), eficient în HTA ușoară și moderată, în monoterapie sau în asociere cu diuretice sau cu alte hipertensive uzuale. Avantajele sale sînt legate de buna tolerabilitate, de eficacitatea deosebită în HTA asociată cu angină pectorală, de lipsa efectelor secundare ale beta-blocantelor pe toleranța la glucide și pe lipoproteinele serice și de probabila ameliorare a funcției diastolice și sistolice a VS la hipertensivi.

Dilevalolul este un antihipertensiv foarte recent introdus în terapeutică; el are o acțiune dublă (combinată): beta-blocantă neselectivă și $beta_2$-agonistă.

Structură chimică și mecanism de acțiune. Dilevalolul este un izomer al labetalolului (R-R stereoizomer). Spre deosebire de labetalol, care este un $alfa_1$-blocant selectiv, beta-blocant neselectiv și cu acțiune simpatomimetică intrinsecă, dilevalolul are acțiuni mai nuanțate și diferite pe receptorii adrenergici:

Scanned with OKEN Scanner

1. Stimulează $beta_2$-receptorii vasculari, în special de la nivelul arterelor de calibru mediu și arteriolelor, determinînd vasodilatație periferică importantă. Activitatea sa $beta_2$-agonistă este de două ori mai mare decît a pindololului, care are acțiune beta-simpatomimetică intrinsecă. Efectul vasodilatator al dilevalolului se manifestă și la nivelul vaselor mari, crescîndu-le distensibilitatea și complianța. El stimulează și $beta_2$-receptorii de la nivelul bronhiilor, dar cu o eficacitate de aproximativ 50% din cea a izoproterenolului.

2. Dilevalolul blochează neselectiv beta-receptorii adrenergici, în special pe la nivelul inimii; această acțiune este similară ca potență cu cea a propranololului și de aproximativ 3—10 ori mai mare decît cea a labetalolului.

3. Spre deosebire de labetalol, dilevalolul are acțiune foarte slabă pe $alfa_1$-receptorii adrenergici (de 1 000 de ori mai mică), încît acest efect nu poate fi luat în discuție ca mecanism vasodilatator.

Rezultă, astfel, că principalul mecanism de acțiune antihipertensivă al dilevalolului este vasodilatația periferică, determinată de stimularea $beta_2$-receptorilor vasculari, cu reducerea secundară a rezistenței vasculare totale. Reducerea DC și a ARP, secundară acțiunii beta-blocante, este nesemnificativă ca mecanism antihipertensiv, fiind în parte contracarată de acțiunea $beta_2$-agonistă, care este mult mai puternică. Efectul $beta_1$-blocant al dilevalolului inhibă însă tahicardia reflexă, secundară vasodilatației periferice.

Efectele hemodinamice ale dilevalolului sînt rezultatul acțiunii sale pe receptorii adrenergici vasculari și cardiaci. Prin studii experimentale și cercetări clinice, după administrare i.v. și *per* oral, s-au constatat cîteva modificări hemodinamice, care explică efectul antihipertensiv al drogului. Astfel, s-au notat: reducerea semnificativă a rezistenței vasculare totale, secundară vasodilatației periferice, în special la nivelul arteriolelor, dar și la nivelul arterelor de calibru mediu; reducerea rezistenței vasculare regionale în teritoriul renal și mezenteric; reducerea nesemnificativă a DC.

Efectele electrocardiografice cardiace ale dilevalolului diferă de cele ale beta-blocantelor selective sau neselective. Astfel, drogul determină modificări nesemnificative în conducerea intraatrială, prelungește discret conducerea intraventriculară, dar facilitează conducerea atrioventriculară, probabil prin stimularea $beta_2$-receptorilor cardiaci, a căror existență este sugerată de studii experimentale recente. Dilevalolul are activitate antiaritmică — ca și alte beta-blocante — dar nu pare a preveni moartea subită. Efectul inotrop negativ este nesemnificativ sau minim în monoterapie, iar activitatea beta-blocantă nu determină bradicardie.

Farmacocinetică. Administrat pe cale orală, dilevalolul este rapid și complet absorbit, concentrația maximă plasmatică realizîndu-se la aproximativ 1,4 ore de la ingestie. Spre deosebire de propranolol și metoprolol, absorbția sa nu este redusă de ingestia de alimente.

Dilevalolul este metabolizat la nivelul ficatului la prima trecere în proporție mare, astfel încît biodisponibilitatea absolută a medicamentului este de 12%. Eliminarea pe cale renală, sub formă de metaboliți și în mică măsură sub forma drogului nemodificat, se realizează după 13—14 ore de la administrare, ceea ce explică durata lungă de acțiune. Efectul maxim al dilevalolului, care este dependent de doză, se instalează în aproximativ 4 ore de la administrarea orală. Există, totuși, diferențe între cele două tipuri de acțiuni ale medicamentului: acțiunea vasodilatatoare se instalează rapid după

Scanned with OKEN Scanner

prima administrare și rămîne constantă, în timp de efectul beta-blocant crește progresiv, devenind eficient în aproximativ o săptămînă. Odată instalat, efectul antihipertensiv al dilevalolului persistă pînă la 24 de ore după fiecare administrare, ceea ce justifică administrarea medicamentului în priză unică.

Folosire clinică. Deși experiența clinică cu dilevalol este, pînă în prezent, relativ limitată, totuși, studiile comparative cu alte tipuri de beta-blocante (propranolol, atenolol, metoprolol) sau cu inhibitori ai enzimei de conversie au arătat valoarea și eficiența antihipertensivă a noului medicament. Astfel, dilevalolul este eficient în monoterapie în HTA ușoară (TA diastolică $\leqslant$ 105 mmHg), iar în monoterapie sau în asociere cu un diuretic este deosebit de eficient și în HTA moderată (TA diastolică $\leqslant$ 115 mmHg), dar nu și în HTA severă (TA diastolică $\geqslant$ 115 mmHg). Dozele necesare în aceste forme de HTA esențială sau secundară variază între 400 și 800 mg/zi, administrate în priză unică sau cel mult în două prize.

Eficiența dilevalolului în HTA ușoară sau moderată este comparabilă cu cea a enalaprilului și metoprololului, fiind superioară propranololului.

Pe lîngă efectul antihipertensiv propriu-zis, dilevalolul, ca și IEC, poate induce regresia HVS produsă de HTA și/sau de factorii neuroumorali asociați acesteia, în special la adulții tineri; regresia HVS reduce unul din principalii factori de risc pentru boala coronariană.

Efectele secundare produse de dilevalol, în special de tip gastrointestinal, sînt minime și nesemnificative; cele datorită acțiunii beta-blocante sînt contrabalansate de acțiunea sa agonistă pe $beta_2$-receptorii adrenergici vasculari și extravasculari. Avînd efect foarte slab pe $alfa_1$-receptori, medicamentul nu determină hipotensiune ortostatică sau la administrarea primei doze. De asemenea, efectele renale sînt neînsemnate și filtratul glomerular rămîne nemodificat. Spre deosebire de majoritatea beta-blocantelor care produc, în administrare cronică, tulburări metabolice lipidice cu potențial aterogen, dilevalolul nu s-a dovedit a induce dislipemii, notîndu-se chiar creșteri ale nivelului seric de HDL-colesterol.

Dilevalolul, fiind un medicament cu acțiune dublă (combinată), își contracarează efectele secundare ale beta-blocării și, respectiv, ale vasodilatației periferice, putîndu-se, astfel, administra în monoterapie. În caz de ineficiență, se poate asocia cu un diuretic sau cu un inhibitor adrenergic cu acțiune centrală (clonidină, guanfacină, alfa-metildopa).

Medicamente care acționează pe canalele de potasiu

În ultimii ani a apărut un grup nou de medicamente antihipertensive, care produc relaxarea mușchiului neted arteriolar și scăderea RVS, prin deschiderea canalelor de potasiu din celulele musculare. El se adaugă grupului mare de vasodilatatoare, care cuprinde, în afară de cele clasice (hidralazină, minoxidil, diazoxid), blocantele canalelor de calciu, antagoniștii receptorilor postsinaptici $alfa_1$-adrenergici și inhibitorii enzimei de conversie (IEC). Din acest grup nou au fost studiați mai bine: pinacidilul, BPL-34915, nicorandilul și metabolitul activ al minoxidilului. Datele clinice ale acestor noi droguri sînt încă în curs de completare și numai nicorandilul și pinacidilul au trecut de etapa experimentării clinice. Nicorandilul este folosit în tra-

Scanned with OKEN Scanner

tamentul antianginos și antiischemic, ca alternativă la nitrații vasodilatatori. În schimb, pinacidilul, după ce a fost cercetat în studii experimentale și clinice, și-a găsit aplicarea ca tratament vasodilatator în HTA.

Pinacidilul. *Structură chimică și farmacocinetică.* Pinacidilul este un derivat de cianoguanidină cu un grup alkil în structura sa. El este rapid și aproape complet absorbit după administrarea orală, concentrația plasmatică de vîrf fiind atinsă la 1/2—1 oră. Biodisponibilitatea sa este de 80—100%, indicînd un efect de primă trecere; timpul de înjumătățire plasmatică este de 1—2 ore.

Pinacidilul se elimină după biotransformare hepatică, pe cale renală; un metabolit pinacidil-N-oxid este activ din punct de vedere farmacologic, dar, în condiții normale, *clearance*-ul său renal este prea rapid pentru a permite efecte sistemice.

Mecanismul de acțiune al pinacidilului la nivel celular este numai parțial cunoscut. El produce relaxarea fibrelor musculare netede din peretele arterial, fiind de 3—10 ori mai potent în experiment decît minoxidilul și hidralazina. Vasodilatația indusă de pinacidil se realizează printr-un mecanism nou: el „deschide" canalele de potasiu din membrana celulară pentru ionii de potasiu (cresc conductanța pentru K^+), ceea ce conduce la hiperpolarizare. Canalele de potasiu sînt importante în fibra musculară vasculară, pentru că sînt corelate cu schimburile celulare de calciu și sodiu și sînt determinantul dominant al potențialului de membrană de repaus. În experiment, pinacidilul acționează numai cînd există o cantitate determinată de Ca^{2+} pe fața citoplasmatică a membranei celulare. Întrucît ionul de Ca joacă un rol important în contracția fibrei netede vasculare și pare implicat în patogenia HTA esențiale, s-a sugerat că pinacidilul ar acționa și prin redistribuția Ca^{2+} intracelular, favorizînd transportul acestuia în reticulul sarcoplasmic și în afara celulei.

Acțiunea vasodilatatoare și antihipertensivă a pinacidilului nu se realizează prin intermediul receptorilor alfa- și beta-adrenergici, colinergici, histaminergici sau serotoninici și nici printr-un mecanism care să implice canalele de calciu sau factorul relaxant derivat din endoteliu (EDRF). De asemenea, nu exercită efecte vasodilatatoare sau antihipertensive prin activarea adenilatciclazei sau guanilatciclazei, așa cum acționează unele vasodilatatoare directe.

Cunoașterea canalelor de potasiu este la început și se speră ca medicamentele — de exemplu, pinacidilul — care acționează prin deschiderea lor pot avea aplicații terapeutice importante, nu numai în HTA, dar și în astmul bronșic sau în afecțiunile în care este implicată hiperreactivitatea fibrelor musculare netede.

Efecte farmacodinamice. Administrarea *per* oral sau i.v. a pinacidilului produce, atît în experiment, cît și la om, o vasodilatație cu predominanță arteriolară, urmată de scăderea RVS și a TA. Scăderea RVS cu aproximativ 50% se realizează după o doză de pinacidil de 0,5 mg/kilocorp. Există o relație liniară între doza administrată și răspunsul TA la drog, dar, în experiment, pinacidilul are un efect mai puternic relaxant pe fibrele musculare vasculare, contractate în prealabil prin noradrenalină.

Modificările TA induse de pinacidil se produc rapid, în medie în 30 de minute, pentru că preparatul acționează imediat și direct, spre deosebire de minoxidil și hidralazină, care sînt convertite *in vivo* în produși activi și necesită

Scanned with OKEN Scanner

un timp mai îndelungat pentru acțiune. În comparație cu aceste vasodilatatoare antihipertensive, pinacidilul este de 3—10 ori mai activ.

Efectul vasodilatator al pinacidilului se produce în majoritatea teritoriilor, într-un grad mai mic și pe vene, dar este important și în teritoriul coronarian; astfel, fluxul coronarian crește, element care nu se regăsește la alte vasodilatatoare antihipertensive (hidralazină, minoxidil).

Scăderea TA produsă de pinacidil se însoțește de modificări hemodinamice complementare: reducerea postsarcinii, moderată tahicardie declanșată reflex și creșterea DC. Efectele cardiace ale pinacidilului sînt prevenite prin administrarea de metoprolol, sugerînd o dependență a acesteia de stimularea beta-adrenergică și, desigur, o posibilă asociație medicamentoasă.

În experiment, pinacidilul are și alte acțiuni cardiace directe: prin scăderea duratei potențialului de acțiune în fibrele Purkinje și în mușchiul ventricular, drogul tinde să aibă efect inotrop negativ. De asemenea, prin creșterea conductanței pentru K^+, este un potențial antiaritmic. Aceste efecte suplimentare necesită însă doze mari de pinacidil, care nu sînt utilizate în tratamentul HTA.

Folosirea clinică a pinacidilului în tratamentul HTA este, pînă în prezent, limitată. În tratament cronic, s-au folosit doze orale între 12,5—75 mg/zi, în una sau două prize, în monoterapie sau în asociație cu beta-blocante sau/și diuretice. Rezultate bune apreciate prin scăderea TA diastolice sub 91 mmHg au fost constatate la 70% din cazurile de HTA ușoară sau moderată (TA diastolică $\leqslant$ 115 mmHg). Dozele eficace au o toleranță foarte bună, în sensul că nu produc hipotensiune posturală, variații diurne/nocturne ale TA, fenomen de *rebound*, scăderea capacității de efort, depresie centrală sau disfuncție sexuală. Pacienții tratați cu pinacidil nu prezintă o alterare a calității vieții, element extrem de important în cazul medicației antihipertensive.

De asemenea, în tratamentul cronic, pinacidilul pare să scadă colesterolul total, trigliceridele și LDL-colesterolul și să crească HDL-colesterolul. Această acțiune cel puțin „neutră" asupra metabolismului lipidic conferă medicației care deschide canalele de K^+ avantaje semnificative în tratamentul cronic al HTA.

Efectele secundare la administrarea pinacidilului sînt relativ puține și toleranța este foarte bună la doze mai mici (de exemplu, 12,5—25 mg/zi); majoritatea reacțiilor sînt dependente de vasodilatație: cefalee, palpitații, tahicardie, discrete edeme. Ele pot fi atenuate prin asocierea pinacidil plus diuretic sau beta-blocant, ca și în cazul altor vasodilatatoare. Deși drogul interferează cu transportul de K^+ transmembranar, concentrația serică a K^+ rămîne nemodificată și poate scădea moderat în cazul asocierii unui diuretic tiazidic.

Pe parcursul cercetării clinice a pinacidilului au fost semnalate două reacții adverse, întîlnite și la minoxidil, și care ar putea să se regăsească la alte medicamente care deschid canalele de K^+. Prima dintre acestea este apariția hipertricozei, pe față și pe membre; ea este mai frecventă la femei (13%) decît la bărbați (2%), dar incidența sa este de 80—100% la minoxidil. Hipertricoza apare mai frecvent la doze mari (peste 75 mg/zi), administrate timp îndelungat (peste 2—3 luni). Ea necesită aproximativ 3 luni pentru dispariție după întreruperea pinacidilului. A doua observație privește modificările undei T pe electrocardiogramele înregistrate periodic. Astfel, inversări

Scanned with OKEN Scanner

sau aplatizări ale undei T au fost constatate la aproximativ 30% din pacienții tratați cu pinacidil, față de o incidență de aproximativ 60% din cei tratați cu minoxidil. Modificările undei T pot fi tranzitorii (la 1/2 din cazuri) și, de obicei, se constată în primele 1—2 luni de tratament; ele nu sînt corelate cu variațiile TA, frecvenței cardiace, kaliemiei. Mecanismul modificărilor undei T este necunoscut, dar trebuie, foarte probabil, corelat cu modificarea potențialului de acțiune de la nivelul fibrelor miocardice — acțiune specifică pinacidilului.

Deși, pînă în prezent, experiența clinică cu pinacidil în tratamentul HTA esențiale este limitată, drogul pare extrem de interesant, întrucît deschide calea unor cercetări suplimentare asupra altor grupe de medicamente cu efect pe transportul ionic transmembranar, în special pe canalele de K^+. În afara utilizării ca antihipertensiv, pinacidilul pare a avea indicații suplimentare în diverse forme de cardiopatie ischemică, în bolile vasculare periferice, insuficiența cardiacă și astmul bronșic.

Antiserotoninice

Deși serotonina (5-hidroxitriptamina) ca factor vasoconstrictor a fost izolată din 1952, rolul său complex în fiziopatologia HTA a fost mult mai tîrziu înțeles, odată cu identificarea receptorilor specifici serotoninici. Astăzi se cunoaște că serotonina (5-HT) poate determina vasodilatație sau vasoconstricție arteriolară în funcție de interacțiunea cu cele trei tipuri de receptori specifici distribuiți în mușchii netezi vasculari, neuronii centrali și periferici, cît și cu receptorii autonomi nespecifici din peretele vascular.

În HTA există un dezechilibru între cele două acțiuni ale serotoninei pe mușchiul neted vascular, predominînd vasoconstricția, care se realizează prin mai multe mecanisme:

— activarea directă a receptorilor serotoninici tip 2 ($5\text{-}HT_2$), cu rol important în contracția celulelor musculare netede vasculare și în agregarea plachetară, urmată de eliberarea unor cantități mai mari de serotonină în circulație;

— amplificarea răspunsului vasoconstrictor la alți agenți presori de tipul norepinefrinei și angiotensinei II;

— efect direct agonist pe receptorii alfa-adrenergici postjoncționali, cu rol vasoconstrictor;

— stimularea eliberării de norepinefrină din terminațiile nervoase adrenergice;

— eliberarea unui factor vasoconstrictor din celulele endoteliale vasculare.

Mecanismul intim, celular, al răspunsului exagerat al receptorilor serotoninergici la activarea serotoninei ca hipertensiv pare să fie dependent de Ca^{2+} intracelular, eliberat în cantitate mai mare din depozitele intracelulare la acești bolnavi.

Dintre toate mecanismele vasoconstrictoare ale serotoninei, cel mai important s-a dovedit a fi activarea directă a receptorilor serotoninergici $5\text{-}HT_2$. De aceea, multe din cercetările ultimilor 5—6 ani în domeniul tratamentului HTA au fost axate pe descoperirea antagoniștilor acestor receptori.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre antagoniștii receptorilor serotoninici, un efect sigur antihipertensiv au două substanțe: ketanserinul și ritanserinul. În uzul terapeutic s-a impus însă ketanserinul, deoarece cumulează mai multe tipuri de acțiuni.

Ketanserinul. *Mecanism de acțiune.* Ketanserinul își realizează efectul antihipertensiv prin mai multe mecanisme, unele sigure, altele, uneori, intuite (fig. 32).

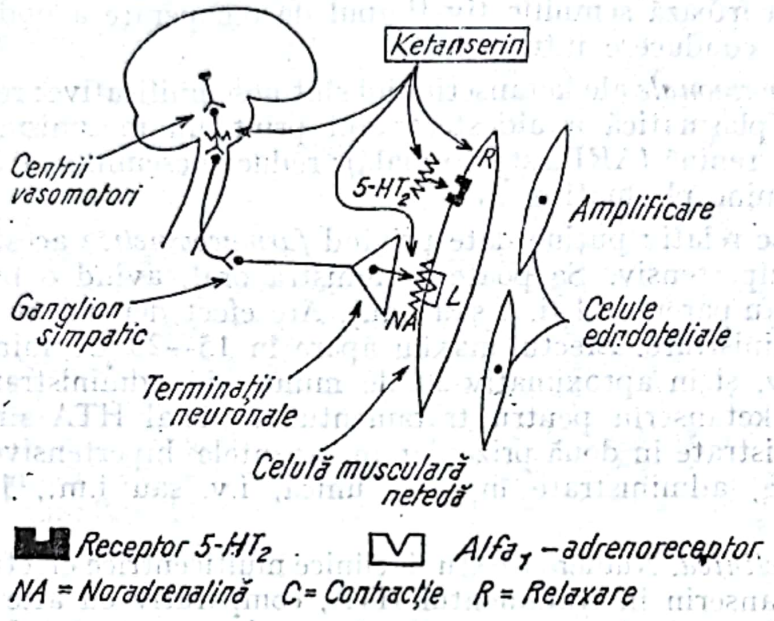


Fig. 32 – Locurile posibile și mecanismele acțiunii antihipertensive exercitate de ketanserin (după *Saxena P.P.* și colab., 1987).

a) — blocarea selectivă a receptorilor 5-HT_2 serotoninergici, care mediază vasoconstricția indusă de serotonină și amplifică efectul vasoconstrictor al norepinefrinei și angiotensinei II;

b) — blocarea selectivă a alfa$_1$-receptorilor adrenergici postsinaptici; ketanserinul are însă o activitate mai mică pentru acești receptori decît prazosinul; acțiunea pe blocarea alfa$_1$-receptorilor explică reducerea acută a TA după drog;

c) — inhibarea centrilor vasomotori, fapt care explică și absența efectelor secundare ale vasodilatației periferice; astfel, hipotensiunea indusă de ketanserin este însoțită de normo- sau bradicardie și activitate reninemică plasmatică (ARP) normală. Mecanismul intim al acțiunii centrale a ketanserinului, care nu poate trece bariera hematoencefalică, pare să fie legat de interacțiunea cu reflexele baroreceptoare;

d) — cercetările experimentale recente au evidențiat și un efect vasodilatator direct al ketanserinului, precum și o inhibare a secreției de aldosteron.

Prin toate aceste mecanisme, ketanserinul realizează vasodilatație periferică, cu reducerea rezistenței vasculare totale (RVT), precum și vasodilatație regională în teritoriile cerebral, renal, placentar.

Ketanserinul are o mai mare specificitate pe receptorii 5-HT_2, dar nu are efect alfa-blocant, astfel încît nu este eficient în criza hipertensivă.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele hemodinamice ale ketanserinului sînt determinate de mecanismul său de acțiune. Astfel, drogul reduce semnificativ RVT atît în repaus, cît și la efort, aceasta fiind urmată de reducerea TA sistolice și diastolice. La nivel renal se produce vasodilatație, dar ketanserinul nu reduce filtratul glomerular și nici fluxul plasmatic renal.

Datorită unei interacțiuni complexe cu sistemul nervos autonom, ketanserinul are și unele efecte electrofiziologice cardiace: crește moderat intervalul QT corectat, dar la valori nepericuloase, deși nu se poate exclude un efect proaritmic; scurtează semnificativ timpul de recuperare a nodulului sinusal și timpul de conducere intranodală.

Efectele hormonale ale ketanserinului sînt nesemnificative: reduce moderat concentrația plasmatică a aldosteronului printr-un mecanism independent de secreția de renină (ARP este normală); reduce nesemnificativ concentrația de catecholamine plasmatice.

Se cunosc relativ puține date privind *farmacocinetica* acestui nou medicament antihipertensiv. Se poate administra oral, avînd o bună absorbție intestinală, sau parenteral (i.v. sau i.m.). Are efect dependent de doză și de calea de administrare. Efectul maxim apare în 15—20 de minute prin administrare i.v. și în aproximativ 30 de minute în administrare i.m. Dozele necesare de ketanserin pentru tratamentul cronic al HTA sînt de 40 — 80 mg/zi, administrate în două prize, iar în urgențele hipertensive dozele sînt de 5—10 mg, administrate în priză unică, i.v. sau i.m., în funcție de nivelul TA.

Folosire clinică. Numeroase studii clinice multicentrice efectuate în ultimii 5 ani cu ketanserin în tratamentul HTA, comparativ cu alte medicamente antihipertensive, au demonstrat eficacitatea ketanserinului în tratamentul HTA ușoare și moderate. Drogul poate fi folosit în monoterapie în HTA ușoară, cu eficiență comparabilă cu cea a propranololului, metoprololului sau a nifedipinei, precum și în asociere antihipertensivă cu beta-blocante sau diuretice în tratamentul HTA moderate.

Eficiența sa este superioară în acele forme de HTA în care serotonina are rol patogenic important, precum și în HTA asociată cu alte afecțiuni, în care mecanismul vasoconstrictor mediat de serotonină este dominant. Printre indicațiile cele mai potrivite pentru tratamentul cu ketanserin se pot reține:

a) HTA a vîrstnicilor, a bolnavilor cu diabet zaharat și, în general, a celor cu leziuni arteriosclerotice, deoarece la aceștia leziunile endoteliale stimulează agregarea trombocitară, urmată de eliberarea de substanțe vasoactive stocate în trombocit, inclusiv de serotonină. Vasele deja lezate sînt mult mai sensibile la acțiunea vasoconstrictoare a serotoninei, care pare a avea un rol cheie în inițierea și menținerea unui cerc vicios: vasoconstricție—accentuarea fibrozei vasculare—agregare plachetară—modificări reologice sanguine. Întreruperea acestui lanț patogenic prin tratamentul de lungă durată cu ketanserin are efecte favorabile nu numai asupra TA, dar și asupra agregabilității plachetare și a leziunilor arteriolare, care pot regresa parțial;

b) HTA însoțită de migrenă, dat fiind rolul patogenic al serotoninei în apariția migrenei. Se consideră că serotonina favorizează eliberarea aminelor biogene din trombocite și din neuronii centrali serotoninergici, cu vasocon-

Scanned with OKEN Scanner

stricție intracraniană secundară și, ulterior, creșterea permeabilității vaselor prin acțiunea kininelor ;

c) HTA cu sindrom Raynaud, serotonina avînd un rol patogenic important în apariția vasospasmului periferic și în apariția leziunilor structurale vasculare de tip fibros;

d) HTA preeclamptică, serotonina fiind un vasoconstrictor patent al circulației placentare și unul din factorii patogenici ai preeclampsiei. De altfel, în preeclampsie s-a constatat un nivel crescut al serotoninei, atît în sînge, cît și în țesutul placentar;

e) criza hipertensivă din sindromul carcinoid, caracterizat prin hipersecreție, în principal, de serotonină, dar și de bradikinină și substanță P, de către celulele enterocromafine, care intră în structura acestei tumori de intestin subțire.

Ketanserinul nu are efecte secundare importante. Astfel, nu modifică metabolismul lipidic, în afara unei creșteri discrete de apolipoproteină B, și metabolismul glucidic. Nu are efecte adverse dovedite la mamă sau făt. Singurul efect secundar semnalat mai frecvent, în special în folosirea acută, este hipotensiunea ortostatică, datorită acțiunii alfa$_1$-blocante.

Se apreciază, astfel, că prin lipsa unor efecte secundare majore și prin avantajele pe care le oferă (reduce agregarea trombocitară, reduce reactivitatea vasului modificat la acțiunea altor substanțe vasopresoare, împiedică progresiunea leziunilor fibroase vasculare) ketanserinul este medicamentul antihipertensiv de elecție în HTA a vîrstnicului și a bolnavului diabetic, precum și în urgențele hipertensive, în care serotonina are rol patogenic important.

Blocante de calciu

Grupul de medicamente cunoscute sub denumirea generică de antagoniști sau blocante de calciu constituie în prezent o modalitate terapeutică foarte frecvent folosită în tratamentul HTA. Experiența ultimului deceniu, de cînd blocantele de calciu sînt prescrise extensiv în terapia HTA, este extrem de pozitivă și aplicarea lor în monoterapie sau în diverse asociații tinde să se generalizeze. O literatură medicală vastă în ultimii ani evaluează eficiența blocantelor de calciu în HTA, dar și în alte condiții patologice cardiovasculare, de exemplu: aritmii, ischemie miocardică, cardiomiopatie hipertrofică, insuficiență cardiacă sau disfuncție diastolică și/sau sistolică ventriculară, ischemie cerebrală etc. Diversitatea de indicații terapeutice a blocantelor de calciu derivă din structura lor chimică extrem de variată și corespunzător din activitatea selectivă tisulară a unor subgrupe de medicamente aparținînd acestei clase. Astfel, din punct de vedere al structurii chimice, blocantele de calciu sînt heterogene și pot fi împărțite în cel puțin șapte subgrupe: fenilalkilamine (de exemplu, verapamil), benzotiazepine (diltiazem), dihidropiridine (nifedipină), quinazolene (MCI 176), quinoxoline (caroverină), piperazine (lidoflazin) și altele (bepridil). Dintre acestea, dihidropiridinele sînt cele mai numeroase și mai extensiv studiate, ele avînd efecte vasculare predominante; din cauza acțiunii pe canalele lente de calciu de la nivelul fibrelor musculare netede ale vaselor periferice, ele au fost denumite și „anticalcice vasculare".

Scanned with OKEN Scanner

Grupul dihidropiridinelor este folosit în tratamentul diverselor forme de HTA. Principalele droguri cu structură chimică dihidropiridinică sînt grupate în tabelul XL.

TABELUL XL

Antagoniștii de calciu cu structură chimică de dihidropiridină

Nifedipină	Nicardipină
Amlodipină	Felodipină
Nitrendipină	Isradipină
Nimodipină	Nisoldipină
Niludipină	Ryosidină
Nigludipină	Darodipină

Spre deosebire de acestea, blocantele de calciu cu acțiune predominantă asupra cordului sînt reunite sub denumirea de „anticalcice cardiace" și sînt folosite predominant în unele tulburări de ritm, dar și în diverse forme de ischemie cardiacă. Selectivitatea de acțiune tisulară a blocantelor de calciu este dependentă de structura chimică și, corespunzător, de intensitatea și răspunsul diferit al structurilor celulare la mecanismul de blocare a canalelor lente sau „dependente de potențial". O sinteză a selectivității tisulare se regăsește în tabelul XLI.

TABELUL XLI

Selectivitatea tisulară a blocantelor de Ca^{2+}

Medicamentul	Miocard	Vase	Țesut nodal și de conducere	Mușchi scheletic
Verapamil	+	+	+	−
Gallopamil	+	+	+	−
Diltiazem	+	+	+	−
Nifedipină	+	++	−	−
Nitrendipină	+	+++	−	−
Nimodipină	+	+++	−	−
Nicardipină	+	+++	−	−
Felodipină	+	+++	−	−
Amlodipină	+	+++	−	−
Cinarazină	+	+++	−	−

Din lista mare a medicamentelor blocante de calciu, majoritatea au fost utilizate în tratamentul cronic al HTA și eficiența lor este incontestabilă. O experiență clinică mare este înregistrată pentru nifedipină, verapamil (ca preparat retard), isradipină, nitrendipină, iar, în ultimii ani, pentru diltiazem, nicardipină și amlodipină. Efectul antihipertensiv în monoterapie al blocantelor de calciu a fost comparat în studii dublu-orb, placebo-controlate cu beta-blocante, diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie, labetalol, prazosin. Din majoritatea cercetărilor, rezultă că blocantele de calciu, în special cele cu acțiune predominant vasculară, sînt cel puțin tot atît de

Scanned with OKEN Scanner

eficace în scăderea TA diastolice și sistolice ca și alte grupe antihipertensive, dar cu avantaje suplimentare privind „calitatea vieții" și incidența efectelor secundare semnificative. Astfel, în monoterapie, diureticele, beta-blocantele sau IEC au o rată de răspuns favorabil al TA (scăderea TA diastolice la 90 mmHg) între 50—60%, pe cînd la unele blocante de calciu — de exemplu, israpidină — proporția răspunsurilor bune atinge 80%.

Blocantele de calciu, în special dihidropiridinele, pot fi folosite în diverse asociații cu alte antihipertensive, atunci cînd în monoterapie nu se obțin rezultate considerate suficiente. Astfel de asociații, larg aplicate, privesc: blocante de calciu + diuretice, blocante de calciu + beta-blocante, alfa-blocante + blocante de calciu sau IEC + blocante de calciu; primele două asociații sînt, de obicei, folosite în treapta a doua, în cazul HTA ușoare sau moderate, care nu răspund la monoterapie. Grupele de bolnavi hipertensivi, la care sînt indicate preferențial blocantele de calciu din grupul dihidropiridinelor, sînt numeroase. Pe lîngă indicațiile în HTA ușoară sau medie, în monoterapie sau asociație de droguri, blocantele de calciu constituie medicația de elecție în HTA a vîrstnicului. La această grupă de hipertensivi, pe lîngă acțiunea vasodilatatoare sistemică, o mare parte din dihidropiridine au și o acțiune vasculotropă selectivă, la nivelul circulației coronare și cerebrale, contribuind suplimentar la efectul benefic la vîrstnici. În plus, vîrstnicii au adesea HTA moderată și insuficiență cardiacă prin disfuncție diastolică, cu prezervarea funcției sistolice. Blocantele de calciu ameliorează funcția diastolică ventriculară la vîrstnici, cu sau fără boală coronariană; aceasta este modificată (alterată) nu numai prin vîrstă, dar și prin hipertrofie și ischemie miocardică.

Asocierea unor forme de cardiopatie ischemică (angină pectorală, infarct non „Q") la HTA constituie o indicație cunoscută a medicației prin blocante de calciu, în special pentru diltiazem, dar și pentru alte medicamente din grupul dihidropiridinelor. La fel, asocierea între HTA și o arteriopatie periferică.

Blocantele de calciu sînt drogurile de elecție în tratamentul HTA la diabetici sau la persoane cu hiperlipoproteinemie severă, la care diureticele și majoritatea beta-blocantelor „clasice" sînt, relativ, contraindicate. În studiile clinice pe termen lung, antagoniștii de calciu în doze uzuale nu au efecte adverse pe metabolismul glucozei la diabetici sau nediabetici, iar verapamilul pare a ameliora toleranța la glucoză. De asemenea, asociația între HTA și bronhopneumopatia obstructivă cronică beneficiază de tratamentul cu antagoniști de calciu, rezistența la fluxul aerian nefiind influențată negativ.

Răspunsul antihipertensiv la antagoniștii de calciu poate fi, în linii mari, anticipat, datorită identificării a trei variabile — vîrsta, ARP și nivelul TA pretratament —, care sînt corelate cu probabilitatea de rezultate favorabile. Semnificația vîrstei peste 60—65 de ani a fost anterior menționată; antagoniștii de calciu produc efecte antihipertensive mai bune în condițiile unei ARP scăzute sau normale și în condițiile unor valori tensionale mari sistolo-diastolice (dar nu HTA severă) înaintea aplicării medicației.

Avantajele potențiale ale blocantelor de calciu în tratamentul HTA sînt numeroase și privesc, pe de o parte, unele efecte fiziopatologice favorabile — în afară de cele hemodinamice — precum și influența pozitivă asupra factorilor de risc coronarieni, prezenți la o mare parte din persoanele hipertensive.

Scanned with OKEN Scanner

Antagoniștii de calciu diferă, astfel, de alte vasodilatatoare în ceea ce privește efectele renale și balanța de lichide și sodiu (fig. 33). Funcția renală nu este modificată de această medicație și nu se observă retenție de lichide și creștere în greutate după terapia cu nifedipină, nitrodipină, verapamil sau diltiazem; dimpotrivă, un efect diuretic, prin descreșterea reabsorbției tu-

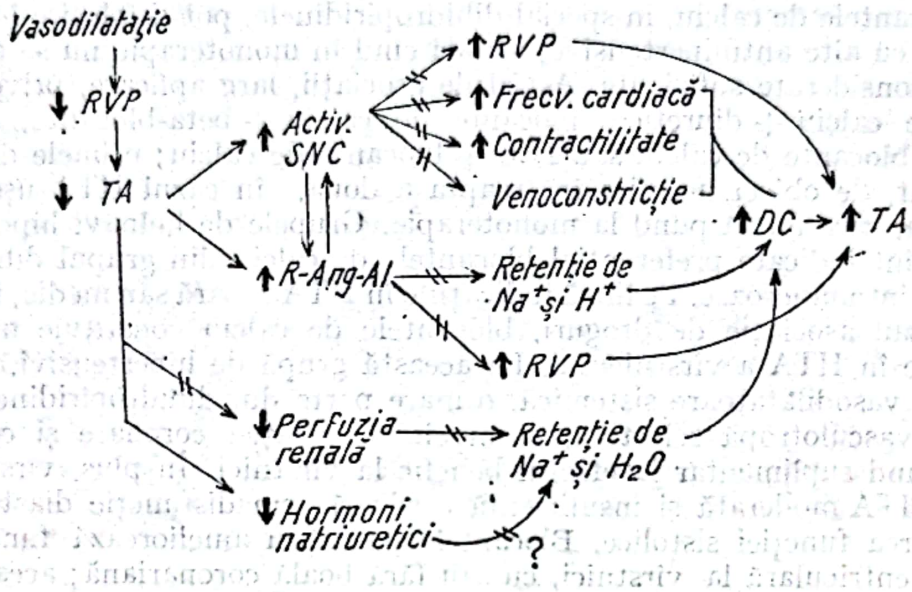


Fig. 33 — Schema mecanismelor compensatoare declanșate de scăderea tensiunii arteriale prin vasodilatatoare și locul de acțiune (II) a blocantelor de calciu în atenuarea sau reducerea acestor efecte.

RVP — rezistența vasculară periferică; *SNC* — sistem nervos central; *R-Ang-Al* — sistemul renină-angiotensină-aldosteron; *DC* — debit cardiac; *TA* — tensiune arterială; ↑ — creștere; ↓ — scădere.

bulare de sodiu, a fost demonstrat după nifedipină și nitrendipină. Edemele gambiere semnalate după unele dihidropiridine (în special după nifedipină) sînt rezultatul transferului de lichid din compartimentul plasmatic în spațiul interstițial, produs de creșterea presiunii hidrostatice capilare, datorită relativei selectivități a acțiunii drogului pentru partea arterială a circulației.

Efectele hormonale și metabolice ale antagoniștilor de calciu constituie, de asemenea, avantaje în tratamentul pe termen lung al HTA; astfel, deși dihidropiridinele cresc ARP ca răspuns la scăderea tensională inițială, în tratamentul cronic, atît acestea, cît și diltiazemul și verapamilul nu au efecte pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron, în mod diferit de ceea ce se întîmplă după tratamentul cu diuretice, beta-blocante sau vasodilatatoare directe. Absența unor răspunsuri hormonale de contrareglare la medicația antihipertensivă este evidentă și aproape unică pentru antagoniștii de calciu.

Blocantele de calciu nu au efecte negative pe glicoreglare, catecholamine plasmatice sau lipide plasmatice. În contrast cu diureticele și cu majoritatea beta-blocantelor, acest grup de medicamente nu modifică toleranța la glucoză la persoane sănătoase sau diabetice și nu modifică lipidele plasmatice și subfracțiunile lipoproteice.

În ultimii ani, pe lîngă eficiența antihipertensivă și securitatea din punct de vedere al reacțiilor adverse, valoarea medicației antihipertensive este apreciată și prin influența pozitivă sau negativă pe care o are asupra factorilor de risc, adeseori asociați la bolnavii hipertensivi. Din acest punct de vedere, antagoniștii de calciu, similar cu ceea ce realizează IEC sau blocantele alfa-receptorilor, favorizează regresia hipertrofiei ventriculare din cardiopatia hipertensivă și au efecte „neutre" asupra metabolismului lipidic și glucidic — ambele condiții potențial negative la hipertensivi. Mai mult, recent s-a arătat, pe modele experimentale de ateroscleroză, că blocantele de calciu pot preveni în mare parte dezvoltarea de leziuni aterosclerotice, independent de modificările lipidelor sanguine și ale presiunii arteriale. Acest efect care pare să implice multiple mecanisme aterogene necesită doze mari de medicamente. Se speră că această acțiune favorabilă asupra aterogenezei să se regăsească și în rezultatele tratamentelor pe termen lung, îmbunătățind, astfel, prognosticul bolnavilor hipertensivi, la care morbiditatea și mortalitatea prin boală coronariană rămîn mari, indiferent de controlul favorabil al HTA.

În prezent, antagoniștii de calciu deschid noi perspective în tratamentul HTA, care sînt legate și de unele efecte terapeutice mai recent constatate. Dintre acestea sînt de remarcat: *1)* izolarea de blocante de calciu cu efect rapid în criza hipertensivă sau invers, medicație cu efect prelungit, care să permită administrarea în doză unică zilnică; *2)* urmărirea regresiei hipertrofiei ventriculare și a hipertrofiei vasculare din HTA sub medicația blocantă de calciu și precizarea proprietăților antiaterogene și la om a blocantelor de calciu, după dovezile aduse de cercetarea experimentală; *3)* izolarea de blocante de calciu cu efecte predominante pe circulația cerebrală și coronară și cu efecte antiischemice; *4)* cercetarea efectelor antagoniștilor de calciu pe funcțiile plachetare și pe fenomenul de tromboză. Cîteva din aceste aspecte vor fi mai amplu prezentate în continuare.

Nicardipina este un derivat de dihidropiridină cu structură chimică asemănătoare, dar cu unele proprietăți farmacologice speciale: solubilitate în apă de 100 de ori mai mare decît a nifedipinei, ceea ce permite și administrarea i.v.; acțiune vasodilatatoare rapidă și intensă pe circulația periferică, coronară și cerebrală; efecte favorabile directe și indirecte pe funcția cardiacă. Aceste proprietăți recomandă folosirea nicardipinei în unele situații speciale de HTA.

Efectele globale ale nicardipinei se aseamănă cu cele produse de dihidropiridine și sînt rezultatul acțiunii inhibitoare asupra canalelor lente de calciu din inimă și asupra fluxului de calciu din mușchiul neted vascular. Efectul dominant este o marcată vasodilatație periferică și coronariană; ca urmare a acestora, se produce o importantă și rapidă diminuare a RVP urmată de scăderea TA. În mod reflex, prin stimulare simpatică, scăderea tensională este urmată de instalarea unei tahicardii, care poate fi redusă prin beta-blocante. Scăderea RVP după nicardipină este urmată de scăderea postsarcinii și de creșteri semnificative ale DC (în medie cu 72%), FE (în medie cu 19%), dar cu o creștere mică a consumului miocardic de oxigen.

Importante sînt și efectele pe circulația coronară. Nicardipina crește fluxul sanguin coronarian (după administrare i.v. sau intracoronariană), scade rezistența vasculară coronariană, crește fluxul sanguin la nivelul sinusului coro-

Scanned with OKEN Scanner

nar și scade producția miocardică de lactat. În modele experimentale de ischemie miocardică, nicardipina crește fluxul rezidual prin intermediul circulației colaterale, descrește consumul miocardic de oxigen în timpul ocluziei coronariene și pare a realiza o protecție față de ischemia miocardică, produsă după angioplastie percutană transluminală.

Funcția cardiacă, ca și proprietățile electrofiziologice nu sînt afectate după nicardipină, administrată *per os* sau i.v. Dimpotrivă, se remarcă o creștere a indexului cardiac, a debitului bătaie și o scădere a presiunii de umplere ventriculară, fără afectarea presiunilor și rezistențelor vasculare pulmonare, în condițiile scăderii rezistenței sistemice și a TA și creșterii frecvenței cardiace. Absența oricărei acțiuni depresante pe performanța ventriculară stîngă permite utilizarea nicardipinei și în condițiile de infarct miocardic acut însoțit de HTA sau cînd terapia acestuia necesită o relativă hipotensiune controlată și chiar în cazul insuficienței cardiace congestive. Asociația nicardipină + beta-blocant poate fi întrebuințată, de asemenea, fără riscul unui efect inotrop negativ suplimentar.

Utilizarea clinică a nicardipinei tinde să devină mai largă, datorită efectelor sale farmacodinamice relativ specifice. Nicardipina poate fi utilizată ca tratament *per* oral în HTA medie sau ușoară, ca medicație de urgență în HTA severă și în urgențele hipertensive, ca și în ischemia miocardică sau cerebrală activă.

Tratamentul *per* oral se face cu nicardipină, 20 mg, de 3 ori pe zi, răspunsul hipotensor înregistrîndu-se după cîteva ore; în cîteva zile de tratament se ajunge la o concentrație serică stabilă de drog și la un efect antihipertensiv constant. În cazul că dozele medii nu sînt eficace, se poate crește doza pînă la 90 mg/zi, administrată fracționat, sau se pot adăuga beta-blocante sau diuretice.

Indicația cea mai interesantă de tratament cu nicardipină în prezent o reprezintă administrarea intravenoasă în urgențele hipertensive și în HTA severă. Dintre blocantele de calciu, numai verapamilul a fost întrebuințat i.v. pentru scăderea de scurtă durată a TA, dar folosirea sa este limitată de efectele asupra conducerii atrioventriculare și — parțial — a inotropismului; în plus, scăderea de TA realizată de verapamil este moderată, de scurtă durată și imprevizibilă ca amploare.

Nicardipina se poate administra i.v. în perfuzie sau în bolus urmat de perfuzie, în raport cu urgența obținerii unui rezultat favorabil pe TA sistolică și diastolică.

Administrarea în bolus i.v. se face în doze inițiale între 1—7 mg, scăderea tensională obținîndu-se rapid — în 2 minute — și fiind strîns corelată de doză; scăderea TA sistolice cu 21,4 ± 6,6 mmHg și a TA diastolice cu 20,3 ± 2,6 mmHg se obține după un bolus de 1 mg, dar reducerile TA ating 40,3 ± 5,2 mmHg și, respectiv, 25,8 ± 3,5 mmHg la doze de 7 mg. După efectul inițial hipotensiv, însoțit de moderată tahicardie, TA crește ușor și poate reveni la valori apropiate de cele anterioare în 20—25 de minute, făcînd necesară fie administrarea unui nou bolus i.v. sau continuarea cu perfuzie i.v. Pentru perfuzie, dozele utile de nicardipină sînt între 2—4 mg/oră, dar un efect complet antihipertensiv este realizat prin această modalitate de administrare izolată în cîteva ore (în cazul în care nu s-a administrat inițial o doză de încărcare). De regulă, există o excelentă corelație între nivelul plasmatic al nicardipinei și reducerea TA sistolice și diastolice, ceea ce permite predic-

Scanned with OKEN Scanner

tibilitatea răspunsului tensional. Chiar la bolnavii la care perfuzia se continuă mai mult de 24 de ore, nu se observă hipotensiune ortostatică, element deosebit de valoros în tratamentul HTA, mai ales la vîrstnici.

Administrarea parenterală a nicardipinei este de luat în considerare în tratamentul inițial al HTA severe, în HTA cu valori mari însoțită de ischemie miocardică sau cerebrală, în hipertensiunea postoperatorie sau în anesteziologie. În ultimii ani, tratamentul cu nicardipină în bolus i.v. sau perfuzie este preferat în HTA perioperatorie, față de nitroprusiatul de sodiu, nitroglicerină, hidralazină sau labetalol. Incidența HTA postoperatorii este apreciabilă, la 3,25—6% din toți bolnavii chirurgicali, dar în cazul chirurgiei vasculare crește la aproximativ 10%, iar al *by-pass*-ului coronarian, la 35%. Debutul creșterii tensionale este la 10—20 de minute intra- sau postoperator și durează în medie 3 ore; nerecunoașterea creșterilor tensionale periculoase și, mai ales, netratarea lor promptă se asociază cu numeroase complicații: sîngerare postoperatorie, ischemie miocardică — dureroasă sau nedureroasă —, insuficiență cardiacă, accidente vasculare cerebrale.

Una din schemele posibile de tratament parenteral cu nicardipină în aceste situații este următoarea: administrarea în bolus i.v., repetat de 2—3 ori, la 20 de minute, a unei doze medii de 7 mg pe bolus, urmată de perfuzie i.v., 2—4 mg/oră. Nicardipina are avantajul unei acțiuni rapide în 2—3 minute și al unui efect antihipertensiv constant și controlabil, fără efecte secundare semnificative, în condițiile menținerii perfuziei la doze practic constante. De asemenea, față de antihipertensivele uzuale — nitroprusiat, nitroglicerină, labetalol — folosite parenteral, nicardipina nu produce fenomene de toxicitate generală, „*pooling* venos", furt coronarian sau ischemie miocardică silențioasă, așa cum pot realiza nitroprusiatul sau nitroglicerina.

Perspective viitoare în tratamentul cu blocante de calciu al HTA

Deși există în prezent o gamă largă de medicamente antihipertensive eficiente și care controlează în doze și asociații adecvate HTA, totuși, blocantele de calciu ocupă un loc preferențial, întrucît par a avea acțiuni suplimentare, altele decît efectele pe TA. Dintre acestea, intens studiate sînt: *a)* capacitatea de a produce regresia HVS și a leziunilor vasculare, ambele prezente în faze mai avansate ale HTA; *b)* proprietățile specifice de a ameliora performanța diastolică a cordului hipertensiv și capacitatea antiischemică a unor derivați de dihidropiridine; *c)* proprietățile antiaterogene ale blocantelor de calciu.

Se știe că HVS este o adaptare structurală a inimii în HTA și că ea este mediată prin factori hemodinamici și neuroumorali. Răspunsul hipertrofic este modalitatea prin care ventriculul stîng poate să atenueze creșterea stresului parietal și a consumului miocardic de oxigen pe unitatea de masă. O supraîncărcare de presiune, așa cum se produce în HTA sistemică, crește stresul parietal în timpul sistolei, ceea ce conduce la o adăugare de sarcomere în paralel și la hipertrofie excentrică; aceasta apare ca un mecanism compensator util pentru a normaliza atît stresul parietal sistolic, cît și consumul miocardic de oxigen pe unitatea de masă. Procesul de HVS în HTA se asociază în timp cu reducerea complianței miocardice, alterări structurale ale miocardului — în principal prin dezvoltarea colagenului — și modificări în rezerva și perfuzia coronariană. Toți acești factori pot să interfereze cu funcția car-

Scanned with OKEN Scanner

diacă în sistolă și diastolă, precipitînd în final insuficiența cardiacă. Studiile epidemiologice au demonstrat o creștere a riscului pentru infarct miocardic, moarte subită, activitate ectopică ventriculară, insuficiență cardiacă și alte complicații cardiovasculare la hipertensivii cu HVS. Aceste date au condus la ipoteza — în parte confirmată — că regresia HVS constituie un obiectiv important, pe lîngă controlul TA, în tratamentul HTA.

Experiența clinică cu diferite antihipertensive avînd aceeași acțiune de scădere a TA a relevat potențiale diferite de regresie a HVS. Blocantele beta- și alfa-adrenergice, simpatoliticele centrale, IEC și blocantele de calciu sînt droguri antihipertensive eficace, care realizează în același timp și regresia HVS, în timp ce diureticele și vasodilatatoarele directe nu au capacitatea de a reduce hipertrofia ventriculară.

Blocantele de calciu sînt medicamente vasodilatatoare potente; ele scad TA, descresc postsarcina și stresul parietal sistolic, reduc consumul miocardic de oxigen și ameliorează perfuzia coronariană. În studii experimentale și clinice, ele s-au dovedit a avea pe lîngă efectul antihipertensiv și efectul suplimentar de regresie a HVS. Pe șobolanii spontan hipertensivi, nitrendipina, nifedipina, verapamilul și diltiazemul produc, în tratament prelungit, regresia HVS, uneori chiar în condițiile în care valorile TA rămîn patologice. Mai mult, ele previn dezvoltarea leziunilor vasculare în HTA malignă.

Studiile clinice, efectuate, de asemenea, cu nitrendipină, nifedipină, verapamil și diltiazem, confirmînd datele experimentale, au arătat că blocantele de calciu produc regresia HVS din HTA, atunci cînd sînt folosite ca monoterapie sau în asociație cu un diuretic sau beta-blocant. Ritmul de regresie a HVS este dificil de apreciat și scăderea masei ventriculare nu este corelată direct cu nivelul de TA obținut prin blocante de calciu. Pentru a explica mecanismele posibile ale regresiei HVS prin blocante de calciu, în afară de reducerea TA și a postsarcinii, au mai fost luate în discuție: creșterea complianței aortei și a arterelor mari, acțiunea anticatecholamine, interferența cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron, interferența cu sinteza de proteine miocardice — toate efecte farmacologice directe sau indirecte ale blocantelor de calciu.

Rolul blocantelor de calciu în prevenirea aterogenezei reprezintă o problemă actuală de studii experimentale și clinice. Se știe că mai multe procese sînt implicate în formarea plăcilor de aterom: depozitarea de colesterol, proliferarea și migrarea celulară, creșterea matricei celulare și supraîncărcarea cu calciu. Toate aceste procese pot fi afectate de blocantele de calciu, în mod direct sau indirect. Acțiunile celulare ale blocantelor de calciu, mediate prin canalele de calciu dependente de voltaj și care au legătură cu aterogeneza, sînt sintetizate în tabelul XLII.

TABELUL XLII

Acțiunile celulare ale blocantelor de calciu

Mișcările de Ca^{2+}
Tonusul vascular
Migrarea celulelor musculare netede
Proliferarea celulelor musculare netede
Producerea de factori endoteliali
Producerea de metaboliți ai acidului arahidonic
Descreșterea funcțiilor plachetare (?)

Scanned with OKEN Scanner

Studiile *in vivo*, efectuate pe iepuri sau maimuțe *Rhesus* hrănite cu colesterol, au arătat că unele blocante de calciu, ca, de exemplu, nifedipina, nicardipina, verapamilul, diltiazemul și flunarazina, sînt eficiente în reducerea mărimii leziunilor de ateroscleroză, la nivelul carotidei sau aortei. De altfel, depozitele de colesterol în peretele arterial sînt reduse, fără modificări și ale nivelului de colesterol seric, sugerînd că factorii celulari locali și nu cei metabolici sînt importanți în acțiunea favorabilă a blocantelor de calciu în aterogeneză.

Mecanismul prin care antagoniștii de calciu își exercită activitatea antiaterosclerotică nu este elucidat. În experiment, această clasă de medicamente reduce depozitele de colesterol din aortă, efect nemediat prin scăderea concentrației lipidelor plasmatice. De asemenea, pe culturi celulare, blocantele de calciu modifică metabolismul lipidic celular din peretele arterial. Acest efect se realizează atît prin eliberarea de colesterol de către celule, cît și prin modificarea ciclului intracelular de colesterol.

Extinderea în clinică a datelor experimentale privind rolul antiaterogen al blocantelor de calciu este în prezent discutabilă din punct de vedere științific, dar aceste noțiuni de bază pot servi la studii viitoare. Faptul că blocantele de calciu sînt „neutre" din punct de vedere al metabolismului lipidic, că unele date experimentale atestă rolul lor antiaterogen și că unele funcții și activități celulare sînt modulate prin canalele de calciu dependente de voltaj lasă să se presupună că rolul antiaterogen al blocantelor de calciu este posibil. Cu toate acestea, pentru clinică este necesară nu numai dovada rolului antiaterogen, cît mai ales cea a regresiunii leziunilor ateroscleroase constituite, element care își așteaptă confirmarea.

Bibliografie

1. AHNFELT-ROUNE J. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1988, 12, (supl. 2), S 1.
2. BERNINI F., CATAPANO A.L., CORSINI A. și colab. — Am. J. Cardiol., 1989, 64, 17, I 129.
3. BIELEN E., FAGARD R., STAESSEN J. și colab. — Am. J. Cardiol., 1989, 64, 7, D 16.
4. CALLENDER J.S. — Curr. Opinion Cardiol., 1988, 3, (supl. 2), S 31.
5. CHEUNG D.G., GASSTER J.L. — Am. Heart J., 1990, 119, 2, partea a 2-a, 438.
6. COHEN M.L., KURZ K.D. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1988, 12, (supl. 2), S 5.
7. DAHLÖF B. — Am. J. Med., 1989, 86, A 4, 19.
8. DOYLE A.E. — J. Hypertension, 1988, 6, (supl. 2), S 51.
9. DUNLOP E.D., PLOWDEN J.S., LATHROP D.A. și colab. — Am. J. Cardiol., 1989, 64, 17, I 71.
10. FROLICH F.D. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987, 10, 3, S 1.
11. GHERASIM L., DOROBANȚU M. — Med. Internă (Buc.), 1988, 40, 6, 491.
12. GOLDBERG M.R. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1988, 12, (supl. 2), S 41.
13. GOLDBERG M.E., CLARK S. și colab. — Am. Heart. J., 1990, 119, 2, partea a 2-a, 446.
14. GRIMM R.H. — Hypertension, 1989, 13, (supl. I-131).
15. GRIMM R.H. jr. — Am. Heart. J., 1990, 119, 3, partea a 2-a, 729.
16. HANSSON L., HEDNER TH. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987, 10, 3, S 39.
17. HANSSON L. — Am. Heart J., 1988, 116, 6, partea a 2-a, 1 832.
18. HANSSON L. — Drugs, 1988, 36, (supl. 6), 26.
19. HERMSMEYER R.K. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1988, 12, (supl. 2), S 17.
20. ITALIAN BELGIAN ISRAPIDINE STUDY GROUP — Am. J. Med., 1989, 86, A 4, 94.
21. KAPLAN J.A. — Am. Heart. J., 1990, 119, 2, partea a 2-a, 443.

Scanned with OKEN Scanner

22. KIOWSKI W., BOLLI P., ERNE P. și colab. — Circulation, 1989, 80, 6, (supl. 4—136).
23. KOLASSA N., BELLER K.D., SANDERS K.H. — Am. J. Cardiol., 1989, 64, 7, D 7.
24. LAMBERT CH.R., PEPINE C.J. — Am. Heart. J., 1990, 119, 2, partea a 2-a, 457.
25. LARDINOIS C.K., NEUMAN S.L. — Arch. Int. Med., 1988, 148, 1 280.
26. MAN IN'T VELD A.J. — Am. J. Med., 1989, 86, A 4, 11.
27. MC PHILLIPS J.J., SCHWEMER G.T., SCOTT D.I. și colab. — Drugs, 1988, 36, (supl. 6), 82.
28. MESSERLI F.A., KAESSER U.R., LOSEM CH.J. — Circulation, 1989, 80, 6, (supl. IV—145).
29. MIURA Y., YOSHINAGA K. — Am. Heart. J., 1988, 116, 6, partea a 2-a, 1 785.
30. NICOLAESCU V., RĂDOI M. — Med. Internă (Buc.), 1988, 40, 6, 481.
31. OGIHARA T., GOTO Y., YOSHINAGA K. și colab. — Drugs, 1988, 36, (supl. 6), 75.
32. O'ROURKE A.R. — Circulation, 1989, 80, 6, (supl. IV—1).
33. PEDERSEN O.L., KRUSELL L.S., SHIM I. și colab. — Am. J. Med., 1989, 86, A 4, 15.
34. PRICHARD B.N.C., RENÒNDIN J.C., TOMLINSON B. — J. Hypertension, 1988, 6, (supl. 1, 2), S 13.
35. PRICHARD B.N.C., TOMLINSON B. — Drugs, 1988, 36, (supl. 6), 20.
36. PRICHARD B.N.C., TOMLINSON B., RENONDIN CH. — Am. J. Cardiol., 1989, 64, 7, D 11.
37. ROBERTSON J.I.S., SCOTT D.J., BALL S.G. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987, 10, 3, S 45.
38. ROSENTHAL J. — Am. Heart. J., 1988, 116, 6, partea a 2-a, 1 784.
39. ROSENTHAL J., HAERLIN R. — J. Hypertension, 1988, 6, (supl. 2), S 69.
40. SCHOOK C.E., RODTKE H., WURST W. și colab. — Am. J. Cardiol., 1989, 64, 7, D 30.
41. SCHWARTZ A. — Am. J. Cardiol., 1989, 64, 17, I 3.
42. SING B.N. — Am. Heart J., 1990, 119, 2, partea a 2-a, 427.
43. SOLTERO I., GUEVARA J., SILVA V., VELASCO M. — Am. Heart J., 1988, 116, 1 767.
44. TALSETH T., WESTLIE L., DAAE L., VATH S. — Am. Heart J., 1988, 116, 1 790.
45. TAYLOR S.H. — Am. Heart J., 1988, 116, 6, partea a 2-a, 1 735.
46. TAYLOR S.H., LEE S.P., SHARMA S.K. — Am. Heart. J., 1988, 116, 6, partea a 2-a, 1 926.
47. TAYLOR S.H., GRIMM R.H. — Am. Heart J., 1990, 3, partea 1, 655.
48. TRIGGLE D.J. — Cardiovasc. Drug Rev., 1988, 60, 4, 320.
49. VANHOUTTE P.M. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987, 10, 3, S 8.
50. VAN ZWIETEN A.P. — Am. J. Cardiol., 1989, 64, 7, D 1.
51. VAN ZWIETEN A.P. — Am. J. Cardiol., 1989, 64, 7, D 38.
52. WALLIN J.D. — Am. Heart J., 1990, 119, 2, partea a 2-a, 434.
53. W DE LEEUW P., BIRKENHÄGER W.W. — Am. J. Cardiol., 1989, 64, 7, D 22.
54. WEINSTEIN D.B., HEIDER J.G. — Am. J. Med., 1989, 86, A 4, 27.
55. WEBER M.A. — Circulation, 1989, 80, 6, (supl. IV—120).

Scanned with OKEN Scanner

ISCHEMIA MIOCARDICĂ SILENȚIOASĂ

P. POPESCU, T. NANEA

Date generale. Definiție

Ischemia miocardică silențioasă (IMS) este un subiect de dezbatere relativ recentă în lumea medicală.

Deși infarctul miocardic asimptomatic este cunoscut de mai mult timp, conceptul de ischemie tranzitorie miocardică silențioasă a apărut de curînd în literatura de specialitate.

Monitorizarea ambulatorie electrocardiografică (Holter) este una din cele mai răspîndite metode de diagnostic al IMS.

Primele rezultate au fost raportate de Stern și Tzivoni (39), care au arătat existența unor episoade cu modificări patologice ale segmentului ST, neînsoțite de simptome.

Identificarea IMS reprezintă expresia unei cardiopatii ischemice active, constituind un factor important predictiv de morbiditate și mortalitate în boala coronariană.

IMS este un sindrom caracterizat prin episoade de ischemie miocardică tranzitorie, neînsoțită de simptomatologie coronariană dureroasă sau echivalentele ei (dispnee, aritmii). Problema definiției ischemiei miocardice, zisă „silențioasă", este una de perspectivă (29). Astfel, un pacient este considerat că are IMS deoarece nu manifestă durere anginoasă în cursul unor episoade ischemice tranzitorii înregistrate electrocardiografic (ECG). Așadar, ischemia este silențioasă pentru pacient, dar nu pentru ECG, care identifică episoadele ischemice.

Totuși, există subiecți care au boală coronariană demonstrată coronarografic, dar ei sînt asimptomatici și nu prezintă nici modificări ECG (29). În schimb, la acești subiecți, scintigrafia miocardică cu thallium în cursul efortului relevă defecte de perfuzie reversibile în contextul expus mai sus, adică fără simptomatologie dureroasă și fără modificări ischemice ECG simultane.

La acești pacienți ischemia miocardică este silențioasă electrocardiografic dar nu scintigrafic.

IMS nu trebuie confundată cu cardiopatia ischemică asimptomatică. Aproximativ 50% din subiecții cu boală coronariană pot manifesta inițial infarct miocardic acut sau moarte subită, sugerînd ipoteza că la aceștia IMS ar preceda astfel de evoluții și că, potențial, s-ar fi putut detecta.

Deci, IMS, spre deosebire de cardiopatia ischemică asimptomatică, presupune o boală coronariană activă, reprezentată prin episoade ischemice coronariene tranzitorii.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificare. Frecvență. Importanță

P. Cohn (6) clasifică pacienții cu IMS în trei grupe:

1. Subiecți total asimptomatici.

2. Subiecți care au avut anterior un infarct miocardic (IM), dar care au devenit asimptomatici.

3. Subiecți care prezintă atît angină pectorală, cît și episoade de IMS, neînsoțite de durere coronariană.

Tot o formă de ischemie silențioasă (deci, a patra) este cardiomiopatia ischemică ce se dezvoltă progresiv, cu expresia clinică a dezvoltării unui sindrom de insuficiență cardiacă (29,40).

În S.U.A. se apreciază (40) că sindromul de IMS afectează 1—2 milioane de indivizi, total asimptomatici, de vîrste medii; 50 000 de pacienți anual, care au avut infarct miocardic și 3 milioane de pacienți cu angină pectorală, dar care nu prezintă și episoade de ischemie silențioasă. Studiul de la Framingham relevă că 20 pînă la 30% din infarctele miocardice sînt silențioase (29).

Episoadele de ischemie silențioasă se produc la toți pacienții cu sindroame anginoase, și anume la cei cu angină pectorală de efort, angină pectorală de repaus, angină mixtă (Maseri) (27) sau angină Prinzmetal. Incidența episoadelor de IMS la acești subiecți variază de la 60% pînă la 95% (29).

Astfel s-a dezvoltat conceptul de „ischemie miocardică totală", care cuprinde toate manifestările ischemici coronariene: dureroase, asimptomatice și IMS.

Bolnavii coronarieni cărora li s-a efectuat *„by-pass"* aortocoronarian sau dilatație transluminală coronariană au, de asemenea, riscul de a face recurențe de ischemie miocardică, simptomatică sau asimptomatică.

Incidența IMS la populația considerată „normală", incluzînd aici și indivizi cu multipli factori de risc, este necunoscută (29).

Din datele statistice menționate anterior rezultă că episoadele de IMS sînt mult mai comune decît cele simptomatice, ceea ce implică faptul că detectarea episoadelor ischemice silențioase are o importanță majoră (36).

Identificarea episoadelor ischemice silențioase are o mare valoare predictivă, deoarece pacienții cu IMS par să aibă același prognostic în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea prin afecțiuni coronariene (nuanțate, în funcție de formele clinice ale IMS). Studiile de la Framingham au arătat că subiecții cu IM nerecunoscut au risc similar al mortalității în următorii ani și același risc în ceea ce privește producerea altor evenimente cardiovasculare: angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă sau accident vascular cerebral.

La pacienții cu angină instabilă după IM acut s-au constatat frecvent episoade de ischemie, din care 90% sînt silențioase, ei avînd o rată mare a complicațiilor coronariene în prima lună sau în primul an de la producerea IM.

Alte date sugerează că apariția la proba de efort a modificărilor ischemice, neînsoțite de durere coronariană, la pacienți care anterior aveau testul de efort normal, crește riscul pentru evenimente cardiace majore.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenie

IMS apare la mulți pacienți cu leziuni aterosclerotice coronariene. Mecanismul de producere al IMS este determinat de reducerea fluxului coronarian în contextul creșterii necesităților de oxigen ale miocardului sau menținerii acelorași necesități (40). Dar, episoadele de ischemie miocardică silențioasă (EIMS) se produc și în lipsa unei relații aparente cu creșterea cererii de oxigen a miocardului (29, 40).

Multe EIMS apar în condiții de repaus. Analizînd 310 EIMS, Pepine distinge următoarea repartiție a acestor episoade, legate de activitățile cotidiene: 8% din EIMS se produc în somn sau în poziție de decubit; 35%, în poziție șezîndă (la birou); 30%, la mers ușor; 25%, în timpul activităților casnice; 5% în cursul mesei și 2% din episoadele ischemice silențioase se produc în cursul fumatului.

Astfel, EIMS se produc fără creșteri semnificative ale frecvenței cardiace sau tensiunii arteriale, care, în mod normal, sînt asociate cu augmentarea necesităților în oxigen ale miocardului. În acest context, reducerea fluxului coronarian ce determină EIMS poate fi declanșată de (9, 31, 33, 40):

1. vasospasmul coronarian sau colapsul pasiv la nivelul unei artere coronare ateromatoase sau normale;

2. obstrucția intraluminală coronariană prin tromboză mediată de agregarea plachetară;

3. vasodilatația coronariană inadecvată, cu artere epicardice indemne, fără fenomene de vasospasm.

Creșterea tonusului arterial coronarian prin mecanisme neuroumorale, cum ar fi scăderea factorilor vasodilatatori (prostaciclina) sau creșterea celor vasoconstrictori (tromboxanul, serotonina), poate influența fluxul coronarian în prezența unei stenoze coronariene preexistente.

Același fenomen se poate produce și prin alterarea răspunsurilor alfa- și beta-adrenergic sau colinergic.

Trombocitele micșorează lumenul coronarian nu numai prin mediatorii biochimici pe care îi eliberează, dar și prin obstrucția mecanică tranzitorie, determinată de agregabilitatea lor.

Vasodilatație arteriolară coronariană inadecvată, cu artere coronare epicardice indemne, a fost descrisă în „sindromul X" (40), caracterizat prin existența simptomelor tipice de angină pectorală, dar în absența semnelor de stenoză coronariană sau vasospasm.

În ultimul timp (40) s-a constatat că și la pacienții cu acest sindrom se pot manifesta EIMS. În același sens se situează și cazurile de stenoză aortică și hipertrofie ventriculară stîngă, la care există o ischemie subendocardică, dar coronarele epicardice sînt indemne. Se consideră că și în această ipostază este vorba de o rezervă vasodilatatoare coronariană inadecvată.

La același pacient, în producerea EIMS pot fi prezente mai multe mecanisme interdependente.

Monitorizarea ECG prin metoda Holter (40) la pacienți cu angină stabilă a evidențiat o variație circadiană atît a episoadelor cu manifestări dureroase, cît și a celor silențioase. S-a observat că episoadele ischemice apar

Scanned with OKEN Scanner

în special în orele de dimineață, după trezire, frecvența cea mai mare fiind constatată în jurul orei 8 a.m.

Acest fenomen ar putea fi explicat prin creșterea activității simpatice, prin modificări ale tonusului vascular sau modificări intraluminale în arterele coronare stenozate.

EIMS pot apărea în disfuncții de scurtă sau lungă durată ale miocardului „șocat", dar potențial reversibile, induse evident de o perfuzie inadecvată coronariană (40).

În ceea ce privește mecanismul prin care unele episoade de ischemie rămîn silențioase iar altele dureroase, acesta nu este elucidat.

La bolnavii cu IMS, secvența fenomenelor fiziologice întîlnite după începerea episodului ischemic nu pot explica lipsa durerii. Arteriografia coronariană și măsurarea diferiților parametri ai ischemiei miocardice aduc date variate în ceea ce privește severitatea bolii coronariene, întinderea leziunilor, durata ischemiei în episoadele dureroase sau nedureroase. Datorită suprapunerii acestor date la cele două categorii de bolnavi, simptomatici și asimptomatici, nu se pot face aprecieri obiective clare privind factorii patogeni care explică ischemia silențioasă. Factorii neurogeni care mediază durerea cardiacă pot fi luați în discuție probabil la bolnavii coronarieni diabetici cu IMS în cazul existenței unei neuropatii diabetice. În același context s-ar situa bolnavii cu denervarea cordului, la care s-a efectuat un transplant cardiac și la care, ulterior, s-a dezvoltat o IMS. O altă ipoteză care să explice lipsa durerii în episodul ischemic ar fi cea a „pragului" de apariție a durerii, care ar putea fi diferit de la un bolnav la altul.

Droste (12) a folosit teste de provocare a durerii de tipul unui test electrodureros la nivelul brațului și un test la rece, la 20 de bolnavi cu IMS și la 22 cu ischemie simptomatică. Cele două grupe de pacienți nu prezentau diferențe semnificative în ceea ce privește numărul arterelor coronare afectate sau alte variabile hemodinamice sau clinice. În ciuda unei toleranțe la efort similare și unui dublu produs asemănător, bolnavii asimptomatici au avut o subdenivelare de segment ST mai mare. În concluzie, din datele studiului reiese că pacienții cu IMS au avut un test ECG pozitiv semnificativ mai important și un prag la durere mai ridicat, precum și o toleranță mai mare la testul la rece pentru ischemie.

De remarcat că măsurarea nivelului catecholaminelor, beta-endorfinelor, met-enkefalinelor și peptidelor-opioide n-a adus date evidente de diferențiere a bolnavilor simptomatici de cei asimptomatici (12, 17, 21, 37).

Alți factori care pot influența percepția și toleranța durerii (cum ar fi personalitatea, comportamentul, starea emotivă) au fost luați în considerare, dar cercetări sistematice în acest domeniu nu au fost efectuate (17, 21, 37).

Teoriile ce se referă la scăderea percepției durerii prin anomalii în recepția ei sau a pragului de apariție explică lipsa simptomatologiei în cursul EIMS numai la pacienții total asimptomatici.

Pentru a explica absența durerii în timpul unor episoade de ischemie miocardică și prezența ei în altele, unii cercetători au afirmat că o „cantitate" (12,40) mai mică de miocard este implicată în episoadele ischemice nedureroase și invers.

Scanned with OKEN Scanner

Metode de explorare a IMS în vederea stabilirii diagnosticului și semnificației

Diagnosticul IMS se poate face prin:
1. proba de efort ECG;
2. monitorizarea ECG tip Holter;
3. scintigrafia miocardică cu ^{201}Thallium;
4. angiografia radioizotopică;
5. tomografia prin emisie de pozitroni.

Proba de efort ECG în depistarea IMS este un test foarte important, neinvaziv, pentru confirmarea cardiopatiei ischemice. Cînd se compară proba de efort ECG cu coronarografia, sensibilitatea testului de efort ajunge pînă la 70% și, uneori, chiar pînă la 90% (12, 40), iar specificitatea este de 90% sau mai mare.

Teorema lui Bayes afirmă că acuratețea și puterea predictivă a probei de efort ECG crește la populația cu risc crescut de cardiopatie ischemică.

Doyle (citat de 40) afirmă că, în general, 75% din probele de efort ECG sînt asimptomatice. Testul de efort depistează modificări ischemice la bărbați asimptomatici de vîrstă medie într-o proporție de 4—12%. De aceea, IMS trebuie căutată la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a cardiopatiei ischemice (hipertensiunea arterială, fumatul de țigarete, hipercolesterolemia, diabetul zaharat, istoricul de cardiopatie ischemică prematură familială și vîrsta avansată). Toate aceste categorii de pacienți pot prezenta o cardiopatie ischemică silențioasă.

Acuratețea testelor de efort depinde, deci, nu numai de sensibilitatea și specificitatea lor, dar și de prevalența bolii la populația în studiu.

Studii efectuate pe 5 889 de bărbați asimptomatici arată că valoarea predictivă a testelor de efort este de numai 21%.

Pe de altă parte, indivizi asimptomatici cu teste pozitive ECG dezvoltă boala coronariană în următorii ani de 10 ori mai frecvent decît indivizi cu teste de efort negative.

Astfel, deși testele de efort ECG pozitive la indivizi asimptomatici nu indică, în general, o ateromatoză coronariană a vaselor mari, ele indică un risc substanțial pentru viitor. Valoarea predictivă a modificărilor de segment ST trebuie să fie corelată cu: magnitudinea subdenivelărilor segmentului ST, debutul apariției, durata subdenivelărilor ST, frecvența cardiacă, tensiunea arterială, durata toleranței exercițiului, producerea aritmiilor.

Amsterdam (1), efectuînd probe de efort ECG la 92 de pacienți cu boală coronariană documentată angiografic, depistează modificări patologice de segment ST fără simptome sau angină tardivă în 42% din cazuri, angină pectorală în exclusivitate sau asociată cu modificări ST tardive în 46% din cazuri și producerea simultană de angină pectorală și modificări ST în numai 12% din cazuri.

Pentru pacienții cu cardiopatie ischemică dovedită, prezența subdenivelării patologice de segment ST asimptomatice plasează acești pacienți într-o grupă cu mare risc.

Scanned with OKEN Scanner

Monitorizarea ambulatorie în depistarea IMS (Holter) este una din cele mai răspîndite metode de diagnostic al IMS. Primele rezultate au fost raportate de Stern şi Tzivoni (38), care au arătat existenţa de episoade patologice de subdenivelări ST, neînsoţite de simptome.

Schang şi Pepine (34), efectuînd monitorizare Holter la 25 de pacienţi cu boală coronariană confirmată, au găsit 411 episoade de subdenivelare ST, dintre care numai 25% erau asimptomatice. Administrarea repetată de nitroglicerină la 5 pacienţi a redus semnificativ frecvenţa modificărilor patologice de segment ST, confirmînd, astfel, prezenţa IMS.

Alte investigaţii, efectuate asupra unor grupe de indivizi aparent sănătoşi, au evidenţiat anomalii ale segmentului ST într-o proporţie de 2—3% (8). Deanfield (8) apreciază că monitorizarea Holter este utilă pentru depistarea episoadelor ischemice în ambulatoriu la bolnavii cu angină de piept, cu date obiective caracteristice cardiopatiei ischemice (ECG de efort pozitivă).

Monitorizarea Holter a depistat episoade de IMS mai ales la subiecţi cu angină pectorală stabilă, instabilă, angină Prinzmetal sau după infarctul miocardic acut.

Pentru diagnosticul IMS la aceşti subiecţi este necesară o monitorizare de 24 de ore (8). Cantificarea EIMS este realizată superior în condiţiile în care monitorizarea ECG ambulatorie foloseşte 12 derivaţii, în comparaţie cu informaţiile furnizate de monitorizarea actuală cu unul, două sau trei canale ECG (25).

Corelaţii ale testelor de efort cu monitorizarea Holter şi angiografia coronariană în depistarea IMS. Din datele actuale, rezultă că există o relaţie între frecvenţa ischemiei miocardice tranzitorii, decelată de monitorizarea ambulatorie, şi rezultatele testelor de efort. De pildă, Campbell (3) observă că există episoade de IMS în timpul monitorizării pe 24 de ore la subiecţii la care testul de efort a evidenţiat subdenivelare caracteristică de segment ST. Pacienţii cu testul de efort negativ n-au avut modificări ale segmentului ST în timpul monitorizării ambulatorii Holter.

Mody (28) scoate în relief faptul că pacienţii cu angină stabilă, la care monitorizarea Holter arată episoade de IMS prelungite, aveau la coronarografie semne avansate de stenoză coronariană.

Acest studiu accentuează ipoteza că existenţa unor episoade de IMS frecvente şi de durată mai lungă, la pacienţi cu test de efort care devine pozitiv precoce, au un prognostic rezervat.

Scintigrafia miocardică cu ^{201}Thallium s-a dovedit folositoare în diagnosticul cardiopatiei ischemice în general, crescînd sensibilitatea şi specificitatea testului ECG de efort.

Scintigrafia miocardică cu thallium după proba de efort ECG este preferabilă angiografiei radioizotopice după efort ECG la indivizi aparent sănătoşi, dar cu testul de efort pozitiv, deoarece prima metodă are o specificitate mai mare.

Reisman (32), utilizînd scintigrafia miocardică, raportează că numărul zonelor miocardice cu defect de perfuzie tranzitorie era mai mare la pacienţii cu angină pectorală decît la cei ce aveau ischemie silenţioasă (pacienţii care, la proba de efort, nu reuşeau să depăşească 85% din frecvenţa cardiacă prevăzută în raport cu vîrsta).

Scanned with OKEN Scanner

Angiografia radioizotopică (AR). Modificările regionale ale ventriculului stîng, identificate prin AR, provocate de efortul fizic, precedă frecvent anomaliile ECG. Rezultatele obținute la pacienți cu cardiopatie ischemică cu sau fără durere anginoasă în timpul efortului prin explorarea radioizotopică a mișcărilor regionale miocardice nu sînt concludente. Cohn și colab. (5) au arătat rezultate asemănătoare în ceea ce privește fracția de ejecție globală și regională, atît la 16 pacienți la care anterior s-a demonstrat prezența ischemiei silențioase la efortul fizic, cît și la 24 de pacienți simptomatici cu modificări ST în timpul efortului. Gradul leziunilor coronariene, existența unui infarct miocardic precedent, vîrsta și sexul erau asemănătoare la ambele grupe. Iskandrian și colab. (23) au relevat o mai netă scădere a funcției ventriculului stîng la efort la subiecții cu angină pectorală, în comparație cu pacienții coronarieni asimptomatici. Date asemănătoare sînt raportate și de Bonow, care afirmă că incidența afectării trunchiului comun al coronarei stîngi sau a trei vase coronare era mai crescută la pacienții cu angină pectorală decît la pacienții asimptomatici. Incidența mortalității este mai mare la cei ce prezentau modificări ischemice (episoade de IMS) și reducerea fracției de ejecție.

În concluzie, angiografia radioizotopică, combinată cu ECG de efort, constituie o investigație care permite decelarea riscului în ceea ce privește prognosticul rezervat la bolnavii cu IMS și alterarea funcției ventriculului stîng.

Tomografia cardiacă prin emisie de pozitron (TCEP) realizează imagini tridimensionale ale inimii; radiotrasorii pe care îi utilizează realizează scintigrame miocardice metabolice.

Deși monitorizarea Holter este o metodă mult folosită în depistarea IMS, sensibilitatea acestei tehnici încă nu este bine precizată, în special datorită faptului că defectele de perfuzie evidențiate la scintigrafia miocardică nu se asociază întotdeauna cu subdenivelările de segment ST obținute prin metoda Holter.

Astfel, un studiu efectuat pe 16 bolnavi cu angină pectorală stabilă supuși unui stres mental evidențiază: la TCEP s-au obținut defecte de perfuzie miocardică tranzitorie la 14 cazuri, în timp ce monitorizarea Holter a decelat anomalii ale segmentului ST numai la 6 cazuri.

Aceste date par să arate că metoda monitorizării ambulatorii oferă o imagine incompletă a IMS, în timpul activității zilnice. TCEP constituie o metodă utilă adițională în diagnosticul IMS.

Investigațiile pentru detectarea IMS pot fi considerate, actualmente, încă într-o fază de experiment; ele nu pot fi aplicate în diagnosticul de rutină complet al cardiopatiei ischemice.

Date anatomopatologice

William Roberts, analizînd 39 de pacienți cu moarte subită cardiacă la care acest eveniment fatal a fost prima manifestare a bolii coronariene, în comparație cu 31 de pacienți care aveau date ce confirmau un infarct miocardic vechi sau existența anginei pectorale, nu a observat nici o diferență semnificativă în ceea ce privește numărul de artere coronare implicate sau gradul stenozei coronariene la cele două loturi.

Scanned with OKEN Scanner

Forme clinice și prognosticul pacienților cu IMS

Pacienți total asimptomatici. Literatura medicală conține numeroase date epidemiologice care demonstrează creșterea mortalității la populația asimptomatică, cu probă de efort ECG pozitivă.

De asemenea, incidența IMS printre pacienții complet asimptomatici este dificil de apreciat, deoarece studiile în acest sens sînt puține. În general, probele de efort ECG la subiecții asimptomatici și cu ECG de repaus normală sînt indicate la cei ce prezintă factori de risc pentru boala coronariană.

Date coronarografice la subiecții cu IMS total asimptomatici sînt puține, deoarece indicația de coronarografie la cei total asimptomatici este legată de probleme de etică medicală.

Rezultate interesante au fost obținute de Cohn și colab. (6), monitorizînd ambulatoriu 10 pacienți complet asimptomatici, cu boală coronariană dovedită coronarografic. Ținta acestui studiu a fost de a determina dacă IMS la acești subiecți total asimptomatici este prezentă doar în cursul probei de efort ECG sau apare și în cursul activității zilnice. De asemenea, s-a încercat corelarea eventualului episod de IMS cu modificările ECG la proba de efort și cu severitatea leziunilor aterosclerotice coronariene. Autorii au notat momentul debutului episodului de IMS, frecvența și durata sa în raport cu activitățile zilnice. Toți acești subiecți aveau cel puțin un factor de risc, motiv pentru care au efectuat proba de efort ECG.

Monitorizarea ECG a durat 48 de ore, timp în care s-au înregistrat 64 de episoade ischemice complet asimptomatice. Numărul episoadelor ischemice s-a situat între 1 și 17, iar durata — de la 7 la 237 de minute. Frecvența cardiacă la debutul modificărilor segmentului ST a fost de la 65 pînă la 150 de bătăi pe minut, mai scăzută decît a fost observată în cursul probei de efort ECG. Nu s-au înregistrat în cursul activităților zilnice eforturi fizice deosebite, iar episoadele de IMS îmbrăcau un aspect circadian. 47% din EIMS s-au constatat între orele 6 dimineața pînă la orele 12 la prînz, cînd s-a înregistrat și durata cea mai mare a EIMS (44% din total).

Cînd se compară înregistrările ECG Holter și rezultatele probelor de efort, pacienții care au cele mai numeroase EIMS sînt cei ce au trei vase coronare afectate.

Pacienți cu IM în antecedente, deveniți asimptomatici. Executarea unui efort ECG la nivel scăzut, efectuat curînd după IM, depistează 50 000 de noi cazuri de IMS pe an (6).

În studiul lui Theroux (citat de 6), efectuat la pacienți cu IM acut, care nu aveau insuficiență cardiacă și nici angină pectorală și care au fost supuși probei de efort ECG imediat după externare, depistează episoade IMS la 64 din 210 subiecți cu IM. Rata mortalității a fost de 27% în primul an (17 din cei 64 de pacienți).

Studiul efectuat de Duke-Harvard Collaborative Coronary Artery Disease Data Bank compara 44 de pacienți asimptomatici cu proba de efort ECG pozitivă, dar fără durere, dintre care 32 au avut anterior IM, cu 127 de subiecți simptomatici. Supravegherea acestor loturi a fost de 4 ani. Rata supraviețuirii a fost de 81% la pacienții total asimptomatici (mortalitate anuală 2,7%), în comparație cu 62% din grupa de pacienți simptomatici

Scanned with OKEN Scanner

(mortalitatea anuală 5,4%). Prognosticul mai sever a fost la cei ce aveau trei vase afectate (mortalitate 4,7% pe an la cei asimptomatici și 8,7% la grupul de pacienți simptomatici).

Din aceste studii rezultă că prognosticul bolnavilor cu IM cu probe de efort ECG pozitive, cu sau fără angină pectorală, depinde și de existența sau nu a episoadelor de IMS.

IMS la pacienți cu angină pectorală stabilă. Datele preliminare ale lui Rocco și colab. (33) scot în evidență că prognosticul este rezervat la bolnavii cu angină pectorală stabilă care pe durata monitorizării ambulatorii au episoade de IMS.

Autorii au găsit o corelație între modificările segmentului ST depistate la monitorizarea Holter, neînsoțite de simptome la pacienții cu angină pectorală stabilă, și incidența crescută a morții subite, a IM sau a anginei instabile.

În același context se înscriu și datele obținute de De Wood și colab. la subiecți cu angină pectorală stabilă, care au constatat un prognostic mai sever, la 26 de pacienți cu IMS și la 32 de pacienți tot cu angină stabilă, dar fără EIMS.

Un studiu recent, din 1987, efectuat de Assey (2) pe un lot de 55 de subiecți cu angină pectorală stabilă și coronarografie pentru confirmarea cardiopatiei ischemice a constat din efectuarea scintigrafiei miocardice cu thallium la efort. În raport cu datele obținute, bolnavii au fost împărțiți în două grupe: grupul întîi a cuprins 27 de subiecți cu defecte de perfuzie coronariană, dar fără angină în timpul explorării; grupul al doilea a cuprins 28 de pacienți la care s-au obținut defecte de perfuzie și angină pectorală în timpul efectuării investigațiilor. Cele două grupe erau asemănătoare în ceea ce privește factorii de risc coronarieni și datele obținute prin cateterism. Comparînd rezultatele scintigrafice miocardice cu datele la efort ECG, se remarcă apariția modificărilor patologice de segment ST în proporție de 41% la pacienții cu IMS și de 50% la cei ce au prezentat angină pectorală. Din aceste date rezultă că modificările ST la efort au fost prezente doar la 50% din bolnavii cercetați ce aveau defecte de perfuzie la scintigrama de efort.

Volumul de efort a fost similar la cele două grupe de studiu, iar durata urmăririi pacienților a fost de 30 de luni. În cursul perioadei de urmărire, s-a consemnat apariția IM acut la 22% din grupul pacienților cu IMS și la 4% din grupul cu angină pectorală.

Concluzia cea mai valabilă ce rezultă din acest studiu este că IMS are o valoare prognostică independentă de alte variabile (testul de efort ECG, datele cateterismului cardiac) în aprecierea morbidității.

Angiografia radioizotopică s-a utilizat pentru aprecierea riscului ulterior al pacienților cu angină de piept stabilă.

Un studiu făcut pe 131 de bolnavi de către Institutul Național de Sănătate din SUA, cărora li s-au făcut cateterism cardiac, probe de efort și angiografie radioizotopică, oferă date interesante.

Divizîndu-se acești bolnavi în subgrupe incluzînd pe cei cu angină pectorală la efort și pe cei asimptomatici, riscul de mortalitate al celor cu leziuni ale trunchiului principal al coronarei stîngi sau cu trei vase coronare lezate a fost independent de prezența sau absența anginei în timpul testului.

IMS și angina instabilă (AI). Actualmente, pe baza studiilor întreprinse în acest domeniu, apare clar că prezența episoadelor de ischemie silențioasă

Scanned with OKEN Scanner

evidențiate de monitorizarea Holter în angina instabilă constituie un factor predictiv, în sensul unui prognostic rezervat.

Gottlieb (19) a demonstrat că episoadele de IMS apar în proporție mai mare de 50% la pacienții cu AI, chiar după inițierea unei triple terapii. Toți acești bolnavi au avut o frecvență mai mare de IM, de intervenție chirurgicală (*by-pass* coronarian) sau angioplastie coronariană.

Nademanee și colab. (30) au arătat că prognosticul a fost mai nefavorabil la coronarieni cu AI urmăriți între 3 și 6 luni, dacă monitorizarea ambulatorie în timpul tratamentului medicamentos evidențiază EIMS cu o durată mai mare de 60 de minute în timp de 24 de ore. Evoluția favorabilă a fost întîlnită numai la 6% din bolnavii din acest grup. Este interesant de subliniat în acest studiu relația strînsă care a existat între durata episoadelor de IMS, vasele coronare afectate și localizarea proximală a leziunilor.

Prezența episoadelor de IMS după dispariția simptomatologiei în cursul terapiei medicamentoase în AI constituie un semn nefavorabil. Durata fiecărui episod ischemic silențios poate fi considerată un criteriu determinant pentru o terapie adecvată.

IMS și moartea subită. O proporție semnificativă de persoane care mor subit nu au prezentat semne clinice de boală coronariană, cu toate că examenele anatomopatologice demonstrează o afectare aterosclerotică importantă a arterelor coronare. IMS poate duce la moarte subită la astfel de bolnavi prin apariția unui infarct miocardic silențios complicat cu tulburări severe de ritm sau prin apariția numai a acestor tulburări de ritm. Frecvența morților subite în astfel de situații nu este cunoscută.

Studiul de la Framingham arată că incidența morții subite la pacienții cu infarct miocardic ignorat (diagnosticat electrocardiografic la examene de control) și la pacienții cu infarct miocardic diagnosticat clinic prin durere coronariană, electrocardiogramă tipică și teste enzimatice este similară. Tot studiul de la Framingham a arătat că incidența cea mai mare a morții subite este între orele 7 și 8 dimineața, corespunzînd cu episoadele ischemice tranzitorii evidențiate de monitorizarea Holter. Interesante sînt rezultatele efectuate de Sharma și colab. (35) asupra unui grup de 15 bolnavi cu fibrilație ventriculară în antecedente, cărora li s-au făcut cateterism cardiac, coronarografie și angiografie radioizotopică. Nouă pacienți din acest lot au fost asimptomatici, iar ceilalți șase aveau antecedente de angină pectorală și infarct miocardic. Toți subiecții prezentau stenozarea cel puțin a unei artere coronare, de peste 70% din lumen. Monitorizarea ambulatorie a evidențiat episoade de tahicardie ventriculară la 6 bolnavi și extrasistole ventriculare frecvente la 11. Nici un pacient nu a avut angină în timpul efortului fizic, dar 10 din ei au dezvoltat subdenivelări de segment ST patologice. Fracția de ejecție nu a crescut corespunzător la nici unul din cei investigați, iar presiunea telediastolică a ventriculului stîng a crescut semnificativ. Interesant de subliniat că în timpul efortului nu s-au notat aritmii.

Rezultate preliminare, comunicate de Graboys și colab. (20), la bolnavi cu IMS, arată că aritmia ventriculară nu se agravează în cursul episoadelor de IMS depistate prin monitorizare Holter. În schimb, Carboni și colab. constată o creștere a frecvenței aritmiilor ventriculare periculoase, incluzînd aici și tahicardia ventriculară nesusținută în timpul episoadelor de IMS observate, de asemenea, în cursul monitorizării Holter.

Scanned with OKEN Scanner

Din aceste date se poate afirma că mecanismul de declanșare a morții subite în cadrul IMS nu este elucidat.

IMS după angioplastie coronariană. Este cunoscut că angioplastia coronariană îmbunătățește perfuzia miocardică și performanța la efortul fizic la bolnavii coronarieni simptomatici.

La acești pacienți, testul de efort este utilizat pentru detectarea ischemiei reziduale, dar și pentru identificarea episoadelor de IMS. În acest context este interesant studiul efectuat de Deliganul și colab. (10) pe un lot de 390 de bolnavi coronarieni, cărora li s-a efectuat cu succes angioplastie și care au fost supuși probei de efort. La 81 de bolnavi (20%) s-a constatat subdenivelarea de segment ST semnificativă, fără durere coronariană (grupul 1); 20 de bolnavi (5%) nu au avut modificări ST, dar au acuzat dureri toracice (grupul 2); 21 de bolnavi (5%) au avut atît modificări de segment ST, cît și durere anginoasă în cursul acestui test de efort (grupul 3); 268 de pacienți (70%) au avut testul de efort normal și nu au avut durere coronariană (grupul 4).

La aceste grupe de bolnavi s-au urmărit de-a lungul unei perioade de 11 luni: apariția morții subite, a infarctului miocardic fatal sau nefatal, a anginei pectorale sau necesitatea efectuării unui *by-pass* aortocoronarian. Rata apariției acestor evenimente coronariene a fost semnificativ mai mare la grupele 1, 2 și 3 față de grupul 4 (în procente: 40, 45 și 43%, în comparație cu 22%).

Concluzia autorilor este că IMS ce apare la bolnavii coronarieni care au suferit angioplastie coronariană semnifică un prognostic nefavorabil.

Semnificația IMS

Existența ischemiei miocardice tranzitorii interesează pe clinician în măsura în care aceste modificări de perfuzie miocardică reversibilă au o valoare diagnostică și prognostică și, strîns legată de acestea, adoptarea unor măsuri terapeutice.

Cohn și colab. (5), studiind importanța prognosticului în funcție de prezența sau nu a simptomelor dureroase la subiecți cu cardiopatie ischemică (diagnosticată coronarografic), conchid că: deși gradul de severitate al cardiopatiei ischemice era similar (la bolnavi cu sau fără angină de piept), s-a constatat o scădere a mortalității după 7 ani la grupul de bolnavi asimptomatici.

Erikssen și colab. (13), urmărind 50 de bărbați asimptomatici, care aveau testul de efort maximal pozitiv și documentare coronarografică, după 8 ani au constatat că 42% au avut infarct miocardic, angină pectorală sau moarte subită; s-a găsit o incidență mai mare a acestor complicații la subiecții ce prezentau trei artere coronare stenozate.

Falcone și colab. (14) realizează un studiu comparativ, între un lot de 269 de coronarieni cu dureri anginoase și subdenivelări de segment ST în timpul efortului fizic și un lot de 204 subiecți care aveau ischemie silențioasă indusă de testul de efort. Nu s-a constatat nici o diferență semnificativă în ceea ce privește extinderea leziunilor la coronarografie.

Grupul de bolnavi cu IMS la efort a avut o toleranță mai lungă a efortului, o frecvență cardiacă mai mare, o valoare mai mare a tensiunii arteri-

Scanned with OKEN Scanner

ale sistolice și o mai pronunțată depresiune a segmentului ST (toate acestea observate în cursul probei de efort). Urmărind 5 ani cele două loturi nu s-au observat evenimente coronariene mai frecvente la un lot față de celălalt.

De menționat că numărul celor care au suferit ulterior *by-pass* aortocoronarian a fost mai mare printre cei ce au prezentat dureri anginoase la testul la efort.

În schimb Crawford (7), tratînd medical bolnavi coronarieni cu testul de efort pozitiv, dar asimptomatici și cu leziuni interesînd trei vase coronare, constată un prognostic rezervat în comparație cu un lot de coronarieni cu leziuni similare la coronarografie, dar la care testul de efort pozitiv era asociat cu dureri anginoase.

Menționăm că date de semnificație a IMS au mai fost expuse la subcapitolele rezervate formelor clinice de IMS.

Din datele din literatură asupra semnificației IMS s-ar putea desprinde următoarele observații:

1. prezența decalajului ST la proba de efort în absența durerii coronariene poate releva o cardiopatie ischemică semnificativă;
2. numărul de episoade de IMS apărute în activitatea cotidiană la repaus sau efort indică un risc crescut pentru prognosticul bolii coronariene (infarct miocardic, moarte subită);
3. prognosticul, în general, al IMS depinde de boala coronariană de bază, de severitatea ei și de funcția ventriculară.

Considerații terapeutice

Din datele privind incidența și semnificația prognosticului în IMS se conturează importanța ce trebuie acordată tratamentului în scopul suprimării atît a episoadelor de IMS, cît și a celor simptomatice.

În ceea ce privește tratamentul, trebuie ținut seama că IMS este mai frecventă decît cea simptomatică la bolnavii cu cardiopatie ischemică, aspect care subliniază dezideratul de a trata „totalitatea ischemiei miocardice".

Trebuie subliniat că, pînă în prezent, nu există studii care să evalueze în mod obiectiv riscurile și beneficiile aplicării sau neaplicării unui astfel de tratament; în schimb, în literatura de specialitate există numeroase studii în ceea ce privește efectul unui grup de medicamente antianginoase clasice asupra IMS.

Khurmi și colab. (24) au demonstrat efectul favorabil al propranololului, administrat în doză de 80 mg, de 3 ori pe zi, la 73 de bolnavi cu angină stabilă și episoade de IMS (comparativ cu placebo). Aceste efecte au constat din reducerea frecvenței episoadelor ischemice, cu scăderea gradului de subdenivelare ST în timpul monitorizării Holter.

Imperi și colab. (22) au investigat efectele metoprololului, administrat în doze de 50—200 mg, de 2 ori pe zi, în comparație cu placebo, la 9 pacienți asimptomatici sau cu simptome minime, toți avînd cardiopatie ischemică.

Asemănător cu propranololul și acest drog a scăzut frecvența și durata totală a episoadelor de ischemie silențioasă tranzitorie, rezultate similare favorabile s-au obținut și cu timololul sau cu atenololul [Cohn și colab. (4)].

În ceea ce privește pindololul, din datele literaturii de specialitate reiese că acesta este mai puțin eficace în reducerea episoadelor de IMS și a gradului

Scanned with OKEN Scanner

subdenivelărilor ST prin investigație Holter. Aceasta s-ar putea datora faptului că pindololul, avînd o activitate simpatică intrinsecă, scade mai puțin frecvența cardiacă (4).

În concluzie, tratamentul cu beta-blocante reduce IMS pe toată durata administrării drogurilor, atenuînd și variația circadiană a IMS.

Rezultatele acestor studii sugerează existența acțiunii beta-adrenergice în patogenia IMS.

În comparație cu placebo, asocierea la propranolol a nitriților și a nifedipinei, la bolnavi cu angină instabilă și episoade de IMS, reduce durata acestor episoade pe timpul monitorizării Holter (19).

Combinarea alfa- și beta-blocantelor adrenergice în tratamentul IMS, realizată prin administrarea de labetalol, demonstrează, de asemenea, un efect favorabil.

În ceea ce privește administrarea nitriților, efectele sînt favorabile, determinîd diminuarea episoadelor de IMS.

Schang și Pepine (34) au arătat că administrarea de nitroglicerină sublingual la fiecare oră reduce sau elimină ischemia silențioasă. Administrarea intravenoasă de isosorbid-dinitrat scade ischemia silențioasă la bolnavii spitalizați pentru angină de repaus [Distante (11), Maseri (27)].

De asemenea, asocierea la tratamentul cu beta-blocante adrenergice a nitroglicerinei transdermice a condus la reducerea frecvenței și duratei IMS.

Mai multe studii au demonstrat rezultate bune terapeutice utilizînd verapamilul la pacienți cu angină Prinzmetal, angină instabilă sau stabilă, la care s-a constatat EIMS (5).

În ceea ce privește nifedipina, deși poate reduce în unele cazuri EIMS, în alte cazuri rezultatele au fost nefavorabile (19). În unele situații, combinarea nifedipinei cu beta-blocantele adrenergice a avut efecte mai bune decît utilizarea numai a unuia dintre cele două droguri, apreciate prin scăderea frecvenței EIMS și a gradului subdenivelării segmentului ST (19).

Diltiazemul, după cum arată Frishman (16), este mult mai favorabil decît nifedipina în ceea ce privește scăderea episoadelor de subdenivelare ST asimptomatice, în timpul monitorizării Holter.

Deși, teoretic, aspirina ar putea să ducă la scăderea IMS prin împiedicarea formării trombusului plachetar, pînă în prezent lipsesc date evidente în acest sens. Fox și colab. (15) au tratat 10 cazuri de angină de piept stabilă cu un medicament antiplachetar — ticopindină —, cu ajutorul căruia au scăzut apariția EIMS.

Fără îndoială, în cadrul tratamentului trebuie luată în considerare eliminarea sau atenuarea factorilor de risc, care constituie o componentă de bază pentru tratarea IMS, ca și a cardiopatiei ischemice simptomatice. În unele cazuri (a se vedea mai sus) cînd IMS nu răspunde la tratamentul medical se are în vedere tratamentul chirurgical.

Orientări practice privind diagnosticul, evaluarea și tratamentul IMS

În practică, bolnavii cu IMS alcătuiesc subgrupe care pot fi diferențiate prin particularitățile clinice și de investigație. Stabilirea stadiului evolutiv pe baza acestor date poate orienta în mod judicios terapeutica adecvată. Iată cîteva orientări practice:

Scanned with OKEN Scanner

1. Pacienții aparent sănătoși cu o toleranță foarte bună la testul de efort și subdenivelare de ST asimptomatică ar trebui să facă un test de efort cu thallium pentru evaluarea perfuziei miocardice. Dacă se obțin imagini care evidențiază modificări de perfuzie miocardică și sînt prezenți factori de risc coronarieni, se vor lua măsuri pentru eliminarea sau modificarea acestora, iar ca tratament se poate administra o medicație antiplachetară (de preferat aspirina).

2. Pacienții asimptomatici, dar care au avut în trecut un infarct miocardic vechi, cunoscut sau ignorat, ar trebui supuși testului de efort. Dacă în timpul efortului se constată semne de ischemie asimptomatică la un nivel de efort relativ scăzut, ar trebui să se investigheze funcția ventriculului stîng și — probabil — starea arterelor coronare prin coronarografie. Dacă la testul de efort IMS apare la un nivel mai ridicat, atitudinea terapeutică va avea ca obiective: modificarea factorilor de risc, administrarea de nitrați sau/ și beta-blocante adrenergice, precum și de aspirină.

3. Pacienții cu IMS, care sînt diagnosticați prin testul de efort de rutină, după un infarct miocardic acut, trebuie investigați prin coronarografie. Decizia pentru o revascularizare coronariană trebuie luată pe baza datelor referitoare la starea arterelor coronare și la funcția ventriculului stîng. Terapia medicală va lua în considerare reducerea factorilor de risc, administrarea de aspirină și/sau dipiridamol, blocante beta-adrenergice, eventual nitrați sau antagoniști de calciu, în funcție de particularitățile tabloului clinic.

4. Pacienții cu angină de piept stabilă ar trebui supuși periodic testului de efort, pentru aprecierea evoluției. Dacă rezultatele acestor teste indică agravarea bolii, în ciuda unui tratament medicamentos adecvat, se va face coronarografie în vederea efectuării *by-pass*-ului sau angioplastiei coronariene.

5. În cazul anginei instabile, ce prezintă episoade de EIMS, administrarea de heparină sau aspirină poate duce la rezultate bune. Unii autori propun efectuarea precoce a angiografiei coronariene, pentru a exclude prezența unei stenoze la nivelul trunchiului coronarei stîngi. Monitorizarea ambulatorie este aici necesară pentru a descoperi EIMS. Existența EIMS, exteriorizată prin subdenivelări de segment ST cu o durată mai mare de 60 de minute pe 24 de ore constituie o indicație pentru coronarografie. Decizia pentru revascularizare va fi luată pe baza datelor privind performanța ventriculului stîng și rezultatele angiografiei coronariene. Din datele actuale, putem conchide că IMS ar putea deveni, alături de starea anatomică a arterelor coronare și de funcția ventriculului stîng, un criteriu în stabilirea prognosticului bolnavilor coronarieni.

Aspecte practice privind tratamentul medical. Un aspect mai neclar în ceea ce privește atitudinea terapeutică îl constituie grupul de bolnavi cu cardiopatie ischemică, la care se depistează numai episoade de ischemie silențioasă. Trebuie tratați acești bolnavi? Și dacă trebuie să fie tratați, care sînt drogurile indicate? În fond, această chestiune nu poate fi rezolvată decît în măsura cunoașterii prognosticului la acești bolnavi. Datele disponibile pînă în prezent arată că prognosticul bolnavilor coronarieni cu cardiopatie silențioasă, descoperită cu ajutorul testului de efort (cu sau fără infarct miocardic în trecut), depinde de extinderea leziunilor arteriolelor coronare și de disfuncția ventriculului stîng. Din acest punct de vedere, rezultă

Scanned with OKEN Scanner

că există un subgrup de bolnavi cu cardiopatie ischemică silențioasă cu „risc crescut", caracterizat prin afectarea a trei vase și moderată disfuncție ventriculară stîngă. Acești bolnavi trebuie amintiți în mod deosebit, deoarece în unele cazuri s-ar putea indica intervenția chirurgicală coronariană.

Revenind la tratamentul medicamentos, se pune problema care sînt criteriile în alegerea drogului adecvat. Alegerea unui agent medicamentos nu poate fi bazată pe experiența personală a medicului în domeniul tratamentului antiischemic coronarian. Orientarea tratamentului ar trebui însă să țină seama și de rezultatele obținute de studiile pilot efectuate în acest domeniu.

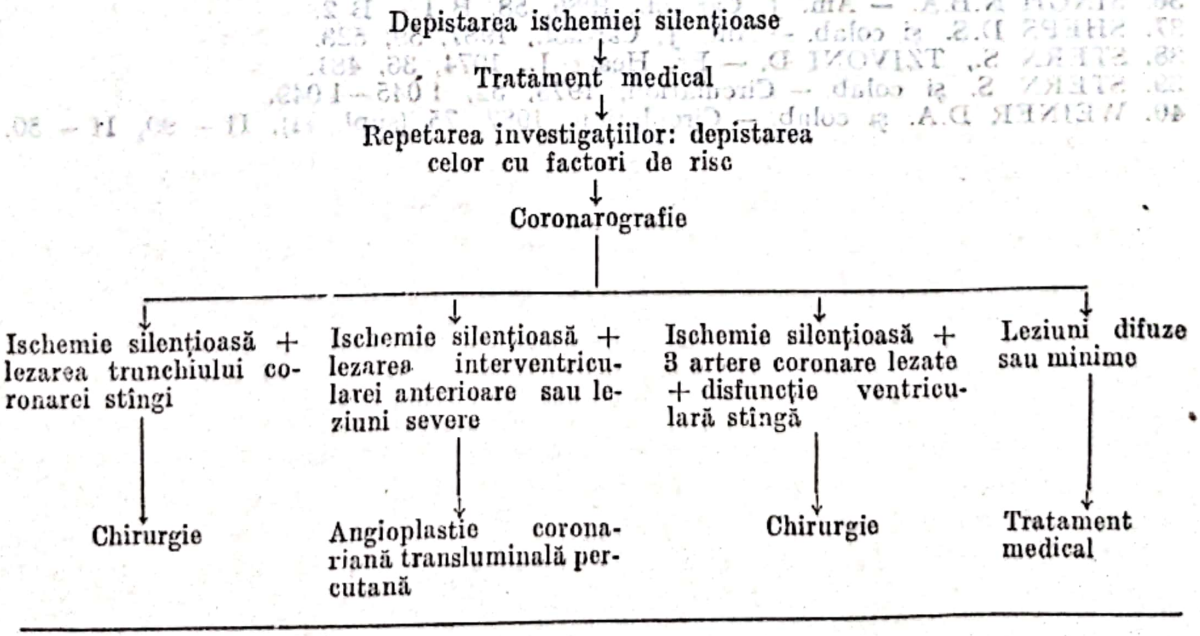
Un aspect important pentru terapeutica medicamentoasă îl constituie precizarea mecanismelor ischemiilor miocardice silențioase tranzitorii.

Acest deziderat se poate realiza numai pe baza datelor obținute cu ajutorul monitorizării Holter. De pildă, creșterea tonusului vasoconstrictor coronarian, ca mecanism principal, poate fi sugerată de frecvența relativ scăzută a alurii ventriculare în majoritatea episoadelor de ischemie silențioasă și raritatea relativă a episoadelor ischemice silențioase, în condițiile unor eforturi fizice mai importante. În acest context, antagoniștii canalelor de calciu ar trebui să aibă indicație prioritară, eventual în asociere cu nitrații. În cazurile în care majoritatea episoadelor silențioase ischemice miocardice este în strînsă relație cu efortul fizic și frecvența cardiacă la începutul acestor episoade este net crescută, beta-blocantele adrenergice s-ar impune ca tratament de elecție (în afara unor contraindicații evidente), fie ca monoterapie, fie ca o combinație cu nitrați sau antagoniști de calciu, după caz.

Pepine a propus o schemă privind atitudinea terapeutică în ischemia miocardică silențioasă, pe care o prezentăm în tabelul XLIII.

TABELUL XLII

Atitudinea terapeutică în ischemia miocardică silențioasă (după *Pepine*)



Bibliografie

1. AMSTERDAM E.A. — Am. J. Cardiol., 1986, 58, B 48 — B 46.
2. ASSEY M.E. — Am. J. Cardiol., 1987, 59, 497.
3. CAMPBELL S. și colab. — Circulation, 1986, 74, 72.
4. COHN P.F. și colab. — Am. J. Cardiol., 1986, 57, 521.
5. COHN P.F. și colab. — Am. J. Cardiol., 1987, 47, 233.
6. COHN P. — Am. J. Cardiol., 1988, 61, B 4 — B 6.
7. CRAWFORD W. și colab. — Circulation, 1987, 76 (supl. IV), IV — 501.
8. DEANFIELD J.E. și colab. — Am. J. Cardiol., 1984, 54, 1 321.
9. DEANFIELD J.E. și colab. — Am. J. Cardiol., 1986, 57, 1 005.
10. DELIGANUL și colab. — Am. J. Cardiol., 1989, 64, 15.
11. DISTANTE A. și colab. — Am. J. Cardiol., 1979, 44, 533.
12. DROSTE C. și colab. — J. Am. Coll. Cardiol., 1983, 1, 940.
13. ERIKSSEN J. și colab. — Follow up of patients with asymptomatic myocardial ischemia, Rutishauser W., Roskamm H. (red.), p. 157—164, Berliner-Springer Verlag, Berlin, 1984.
14. FALCONE C. și colab. — Am. J. Coll. Cardiol., 1987, 9, 295.
15. FOX K.M. și colab. — Lancet, 1982, 2, 727.
16. FRISHMAN W.H. și colab. — J. Am. Coll. Cardiol., 1987, 9, A 177.
17. GLAZIER J.J. și colab. — Am. J. Cardiol., 1986, 58, 667.
18. GOTTLIEB S. și colab. — New. Engl. J. Med., 1986, 314, 1 214.
19. GOTTLIEB S. și colab. — Circulation, 1986, 73, 331.
20. GRABOYS T.B. și colab. — Circulation, 1987, 76 (supl. IV), IV — 365.
21. HELLER G.V. și colab. — Am. J. Cardiol., 1987, 59, 7, 35.
22. IMPERI G.A. și colab. — Am. J. Cardiol., 1987, 60, 519.
23. ISKANDRIAN A.S. și colab. — Am. J. Cardiol., 1984, 53, 1 239.
24. KHURMI N.S. și colab. — Clin. Cardiol., 1986, 9, 391.
25. KRUKOFF M. și colab. — Am. J. Cardiol., 1988, 61, F 29 — F 34.
26. MARK D.B. și colab. — Circulation, 1987, 76 (supl. IV), IV — 501.
27. MASERI A. — Br. Heart J., 1980, 43, 648—660.
28. MODY F.V. și colab. — Circulation, 1987, 76 (supl. IV), IV — 78.
29. MORRIS J.J. Jr. — Am. J. Cardiol., 1988, 61, B 1 — B 4.
30. NADEMANEE K. și colab. — Circulation, 1984, 70 (supl. II), II — 451.
31. NADEMANEE K. și colab. — Am. J. Cardiol., 1987, 60, 494.
32. REISMAN S. și colab. — Circulation, 1985, (supl. II), III — 445.
33. ROCCO M.B. și colab. — Circulation, 1987, 75, 395.
34. SCHANG S.J., PEPINE C.J. — Am. J. Cardiol., 1977, 39, 396.
35. SHARMA B. și colab. — Am. J. Cardiol., 1987, 59, 740.
36. SINGH N.B.A. — Am. J. Cardiol., 1986, 58, B 1 — B 2.
37. SHEPS D.S. și colab. — Am. J. Cardiol., 1987, 59, 523.
38. STERN S., TZIVONI D. — Br. Heart J., 1974, 36, 481.
39. STERN S. și colab. — Circulation, 1975, 52, 1 045—1 049.
40. WEINER D.A. și colab. — Circulation, 1987, 75 (supl. II), II — 99, II — 50.

PROBLEME DE GASTROENTEROLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME ACTUALE PRIVIND HEPATOTOXICITATEA MEDICAMENTELOR

R. OANCEA

Introducere

Hepatotoxicitatea medicamentelor reprezintă astăzi un capitol important al patologiei iatrogene, datorită atît creşterii mari a numărului de medicamente cu acţiune toxică hepatică, cît şi faptului că hepatopatiile medicamentoase includ manifestări clinice, biologice şi histologice foarte variate, ce pot lua aspectul oricărei forme de boală hepatobiliară, acută sau cronică. Toate statisticile din ultimul deceniu consemnează creşterea considerabilă a reacţiilor adverse medicamentoase, din cauza numărului mare de medicamente ce s-a adăugat la lista deja impresionantă a medicamentelor hepatotoxice (13). Ficatul are un rol esenţial în metabolizarea şi eliminarea din organism a substanţelor străine (xenobioticelor), inclusiv a medicamentelor, mai ales administrate pe cale digestivă, ceea ce explică condiţia lui de organ ţintă a patologiei iatrogene.

Frecvenţa suferinţelor hepatice induse medicamentos este evident în creştere. Prin definiţie, reacţiile adverse ale unui medicament sînt cele care survin întîmplător la dozele terapeutice utilizate în mod obişnuit. Relaţia cauzală dintre administrarea medicamentului şi apariţia efectelor secundare poate apărea ca sigură, dar, în cele mai multe cazuri, este ipotetică. Creşterea frecvenţei reacţiilor adverse medicamentoase ţine, cel puţin în parte, de numărul mare de medicamente comercializate Bolnavii sînt supuşi din ce în ce mai mult polimedicaţiei, cu prescripţii multiple şi asociate, în diverse domenii ale patologiei, iar automedicaţia din ambulatoriu a devenit frecventă şi îngrijorătoare (16). În general, se admite că aproximativ 10%, din bolnavii internaţi într-un serviciu de medicină internă fac reacţii adverse la medicamente, dar tratamentele de lungă durată, după externare, sînt cele care expun mai mult la toxicitate medicamentoasă. Pe de altă parte, centrele de farmacovigilenţă au contribuit mult la o detectare mai bună a accidentelor iatrogene încît numărul de reacţii adverse, recenzate în ultimii ani, a crescut considerabil. Totuşi, există încă un grad important de neraportare, ceea ce face ca un număr deloc neglijabil de efecte secundare ale medicamentelor să nu fie înregistrate şi nici comunicate, mai ales din ambulatoriu (16).

Cu toate că lista medicamentelor hepatotoxice a crescut foarte mult, nu trebuie să tragem concluzia că hepatopatiile medicamentoase sînt boli frecvente (4). Din totalul reacţiilor adverse ale medicamentelor, numai 8—10% comportă afectarea ficatului, leziunile hepatice produse de medicamente re-

Scanned with OKEN Scanner

prezintă doar 5% din toate bolile hepatobiliare; aproximativ 10% din cazurile de hepatită au etiologie medicamentoasă (35). Dificultățile de diagnostic și lipsa unor raportări sistematice fac ca incidența hepatopatiilor medicamentoase să nu poată fi stabilită cu precizie. Totuși, din statisticile actuale, reiese că frecvența suferințelor hepatice produse de medicamente este în creștere în ultimul deceniu (4, 13). Frecvența este mai mare la femei decît la bărbați, iar incidența maximă o întîlnim după 40 de ani. În plus, gravitatea reacțiilor adverse medicamentoase hepatice a crescut ca importanță și aproximativ 14% dintre ele sînt fatale (3).

Frecvența hepatotoxicității medicamentoase este greu de stabilit. Rezultatele anchetelor epidemiologice, adeseori retrospective, sînt puțin semnificative, iar uneori contradictorii. Studiile clinice, efectuate înainte de comercializarea unui medicament nou, includ de obicei doar cîteva sute de cazuri, număr cu totul insuficient pentru a evidenția un efect indezirabil medicamentos. Pentru medicamentele cu risc scăzut, incidența accidentelor hepatice este de un caz la 1 000, pînă la una din 10 000 de persoane tratate. Hepatotoxicitatea medicamentului poate fi descoperită tardiv, după mai multe luni sau chiar ani de utilizare. Astfel, hepatotoxicitatea acidului tienilic a fost pusă în evidență la 4 ani după comercializare, iar acțiunea toxică hepatică a izoniazidei nu a fost bine stabilită decît după 20 de ani de utilizare clinică (23). Semnalăm, de asemenea, cazul mai recent al antiinflamatoarelor nesteroide, de tipul arilalcanoidelor (pirprofen, ibuprofen), a căror toxicitate hepatică nu apare decît după 3 luni de tratament (1). Apariția cazurilor de hepatită acută la medicamente folosite de multă vreme ne face să credem că aceste cazuri erau atribuite înaintea etiologiei virale, ele fiind, de fapt, de origine medicamentoasă. Decelarea cît mai curînd posibil a efectelor toxice hepatice medicamentoase are mare importanță pentru evitarea leziunilor ireversibile. Este foarte probabil că sporirea foarte mare a numărului de medicamente active va crește în viitor frecvența hepatotoxicității. Se impune, mai ales, supravegherea de mai lungă durată a medicamentelor după comercializare, o raportare mai riguroasă a reacțiilor adverse medicamentoase și o informare corespunzătoare a medicului practician. Putem spera o ameliorare în acest domeniu, printr-o organizare mai eficientă a sistemului național de farmacovigilență.

Metabolismul hepatic al medicamentelor

Ficatul este implicat, în mod deosebit, în metabolismul medicamentelor, pe care le transformă în substanțe mai polare și hidrosolubile, permițînd eliminarea lor pe cale biliară sau renală. Funcția antitoxică a ficatului este cunoscută de multă vreme, dar rolul său în transformarea medicamentelor a început să fie conturat doar în ultimii ani. Această transformare este legată de existența unui sistem enzimatic de biotransformare, care se găsește în microsomi, adică în reticulul endoplasmic. Pentru înțelegerea hepatotoxicității medicamentoase, credem că este necesară reamintirea cîtorva aspecte privind rolul ficatului în metabolismul medicamentelor.

Medicamentele sînt liposolubile, aproape în totalitate, ceea ce le permite să fie absorbite la nivelul mucoasei tubului digestiv și să traverseze membrana lipoproteică a hepatocitului. După absorbție, medicamentele ajung în ficat,

Scanned with OKEN Scanner

unde sînt supuse metabolismului primei treceri. Fracțiunea neextrasă de către ficat pătrunde în circulația sistemică și definește biodisponibilitatea unui medicament. Deci, biodisponibilitatea reprezintă fracțiunea din cantitatea de medicament administrată, neextrasă de ficat și care ajunge în circulația generală sub formă neschimbată. În același timp, fracția de extracție depinde de posibilitatea de metabolizare a medicamentului de către ficat, în așa fel încît medicamentele care au un metabolism crescut al primei treceri au biodisponibilitatea scăzută și invers. De asemenea, există o relație între *clearance*-ul hepatic al unui medicament, timpul de înjumătățire (T 1/2) și biodisponibilitate. Medicamentele care comportă extracție hepatică mare au *clearance* intrinsec crescut T 1/2 scurt și biodisponibilitate redusă. Medicamentele cu rată de extracție mică au *clearance* intrinsec redus, T 1/2 prelungit și biodisponibilitate mai mare (21). Pentru medicamentele cu *clearance* hepatic și extracție mare, biodisponibilitatea este mai mică de 40%, în vreme ce pentru medicamentele cu extracție redusă și *clearance* scăzut, biodisponibilitatea depășește 80% (31).

În plasmă, medicamentele circulă sub două forme: una liberă, ce poate traversa membranele celulare, și alta fixată de proteine, mai ales de albumine, care este forma de transport și de stocaj. Cele mai multe medicamente sînt legate de proteine. Medicamentele hidrosolubile și cele cu greutate moleculară sub 200 se elimină pe cale urinară. Medicamentele hidrofobe și cele cu greutate moleculară peste 200, pentru a fi eliminate pe cale biliară sau renală, sînt supuse, în prealabil, unui proces de transformare hepatică.

Medicamentele sînt metabolizate la nivelul ficatului, datorită unui sistem enzimatic de biotransformare, care se găsește în fracțiunea microsomială a celulei hepatice (reticulul endoplasmic). Biotransformarea medicamentelor a fost împărțită în reacții ale fazei 1, avînd ca model activitatea citocromului P-450, și reacții ale fazei a 2-a, ce cuprind mai ales conjugarea metaboliților. În general, reacțiile fazei 1 produc metaboliți toxici, în vreme ce reacțiile fazei a 2-a au mai curînd rol de inactivare a substanțelor.

În timpul fazei 1, medicamentul este oxidat de către complexul enzimatic situat în reticulul endoplasmic. Partea activă și principală a acestui sistem de oxidare este citocromul P-450, un acceptor de electroni, format dintr-o moleculă de hem și o apoproteină, pe care se fixează medicamentul. Reacția produsă duce la formarea unui metabolit oxidat, de obicei prin hidroxilare, dar pot interveni și alte reacții chimice.

În faza a 2-a a biotransformării, are loc conjugarea medicamentelor (glicuronoconjugarea, sulfoconjugarea etc.) cu substanțe endogene de natură variabilă (acid glicuronic, sulfați, glicină etc.), care se efectuează tot la nivelul reticulului endoplasmic, sub acțiunea unor enzime diferite. Conjugarea duce la inactivarea medicamentelor și la formarea de substanțe stabile, polare și hidrofile, uneori acide și ionizate, care sînt hidrosolubile și ușor de eliminat pe cale urinară sau biliară. Rareori medicamentele sînt reluate într-un ciclu enterohepatic.

Sistemul enzimatic de metabolizare a medicamentelor în ficat este inductibil, adică un număr oarecare de substanțe sînt capabile să crească activitatea lor de biotransformare, crescînd, astfel, oxidarea medicamentelor. În consecință, reacțiile de metabolizare și degradare a medicamentelor pot fi accelerate prin inducție enzimatică. Se cunosc cel puțin 200 de substanțe

Scanned with OKEN Scanner

diferite, capabile de inducție enzimatică, din care citām barbituricele, alcoolul, anestezicele, hipoglicemiantele, anticonvulsivantele, rifampicina, glutetimida, fenilbutazona, meprobamatul și altele (29).

Mecanismele hepatotoxicității

Conceptele patogenice ale hepatotoxicității medicamentelor au fost profund modificate în ultimul deceniu, datorită unei cunoașteri mai bune a metabolismului medicamentelor și a factorilor care pot să-l influențeze. Deși progresele sînt evidente și diverse mecanisme patogenice au fost destul de bine conturate, mecanismele hepatotoxicității rămîn necunoscute pentru cele mai multe medicamente. Se poate aprecia că patogeneza leziunilor hepatice medicamentoase a început să fie clarificată, dar mai sînt încă necesare cercetări ample în această privință, pentru a defini mai bine diverse mecanisme patogene.

Biotransformarea hepatică are drept rezultat inactivarea și solubilizarea medicamentelor. Medicamentele folosite în terapeutică sînt, clinic, stabile, cu toxicitate redusă și rareori produc leziuni organice prin acțiunea lor proprie. Adeseori, efectele toxice aparțin metaboliților instabili, chimic foarte reactivi, ce pot să apară în timpul biotransformării. Metaboliții reactivi, dacă sînt inactivați, se fixează prin legături covalente, ireversibile, de macromoleculele celulare hepatice.

Celula hepatică este dotată cu mecanisme de protecție împotriva metaboliților reactivi toxici, pe care-i transformă în derivați stabili, solubili și ușor de eliminat. Toxicitatea apare numai atunci cînd aceste mecanisme sînt depășite. Metabolismul medicamentelor comportă, în prima fază, reacții de oxidare sau reducere, catalizate de sistemul enzimatic citocrom P-450, din care rezultă metaboliți toxici, mai ales epoxizi și radicali liberi. În faza a doua, intervin reacții diverse de conjugare, în care inactivarea are loc prin adăugarea unei molecule polare, cum este acidul glicuronic, sulfatul sau glutationul. În cursul acestor biotransformări, intervin două sisteme enzimatice, și anume epoxidhidrolazele și glutation-S-transferazele (GST). Prin hidroliză, epoxidhidrolazele transformă epoxizii toxici în dihidroli stabili, ușor de eliminat. La rîndul lor, GST catalizează conjugarea metaboliților toxici cu glutationul, din care rezultă acizi mercaptopurinici stabili, ce se elimină pe cale urinară.

Numeroși factori pot modifica biotransformarea medicamentelor. Efectele toxice apar numai atunci cînd capacitatea endogenă de apărare a celulei hepatice este depășită. Poate fi în cauză un deficit enzimatic (epoxidhidrolaze, GST), diminuarea substanțelor necesare pentru conjugare sau producția mare de metaboliți toxici. Este evident că metaboliții toxici ai medicamentelor se vor acumula, dacă formarea lor excede mijloacele obișnuite de inactivare și eliminare. De exemplu, glutationul servește ca o substanță endogenă protectoare importantă. Dacă glutationul citoplasmatic este consumat, de la un anumit nivel al diminuării concentrației sale apar fenomenele toxice. În acest caz, se poate vorbi de prag glutationic al metaboliților toxici. De asemenea, dozele mari de medicament (de exemplu, paracetamol) și deficitul de GST duc la aceleași fenomene de hepatotoxicitate.

Scanned with OKEN Scanner

În general, se admite că hepatotoxicitatea medicamentelor se realizează prin intermediul metaboliților reactivi, cu toate că acest mecanism nu a fost demonstrat decît pentru o parte din medicamente. La ora actuală se poate afirma că mecanismul exact prin care se exercită hepatotoxicitatea rămîne, în cele mai multe cazuri, ipotetic.

Clasificarea leziunilor hepatice produse de medicamente se bazează pe criteriile clinice și histopatologice sau pe mecanismele de hepatotoxicitate. Clasificarea care ține cont de mecanismele presupuse ale hepatotoxicității (35) include două categorii de medicamente hepatotoxice. Prima categorie cuprinde medicamentele cu hepatotoxicitate intrinsecă sau previzibilă. În acest caz, reacția toxică poate fi directă sau indirectă. A doua categorie include medicamentele cu hepatotoxicitate imunoalergică sau imprevizibilă. Pentru a evita controversele cu privire la terminologie, primul tip de reacții toxice medicamentoase este desemnat ca tip I și următorul ca tip II.

Hepatotoxicitatea intrinsecă sau previzibilă (tip I) se definește prin acțiunea toxică constantă și dependentă de doză. Această hepatotoxicitate poate fi directă sau indirectă. Toxicitatea directă este dată de agresiunea pe unele structuri esențiale ale celulei hepatice (membrana lipoproteică, organitele intracelulare), ceea ce duce, în ultimă instanță, la citoliză. Toxicitatea indirectă rezultă din fenomene de interferență la nivelul căilor metabolice ale hepatocitului, ce blochează mecanismele de sinteză, transport sau secreție și excreție celulară hepatică, putînd ajunge, secundar, la modificări structurale hepatice.

Rareori, leziunile celulare hepatice sînt produse de acțiunea proprie a medicamentului. Cel mai des, medicamentele devin toxice prin formarea, în timpul biotransformării, de metaboliți reactivi. Cînd metaboliții formați în exces depășesc capacitatea de inactivare, ei se fixează prin legături covalente ireversibile pe structurile vitale ale hepatocitului și provoacă necroza sa (tabelul XLIV).

TABELUL XLIV

Hepatotoxicitatea produsă de metaboliți reactivi

Medicament
↓
Factori favorizanți — Metaboliți reactivi — Microsomi
↓
Legătură covalentă
↓
Macromolecule celulare hepatice
↓
Hepatotoxicitate

În hepatoxicitatea de tip I (intrinsecă, previzibilă) afectarea hepatică este în legătură cu doza ingerată, în sensul că o cantitate determinată de medicament produce modificări morfologice sau tulburări funcționale la toți bolnavii expuși. Gravitatea leziunilor este condiționată de importanța dozei administrate. Intervalul dintre priza medicamentoasă și debutul manifestărilor clinice este scurt (24-72 de ore) și, aproape în toate cazurile, leziunile hepatice pot fi reproduse ușor la animalul de experiență. După administrarea medicamentului, recidiva apare la un interval comparabil cu cel al lezi-

Scanned with OKEN Scanner

unii inițiale. În general, toxicitatea nu apare decît în timpul supradozărilor sau în tratamente de lungă durată. Exemplele cele mai cunoscute de astfel de medicamente sînt paracetamolul și iproniazida (tabelul XLV).

TABELUL XLV

Hepatotoxicitatea intrinsecă sau previzibilă (tip I)

1. Efect constant și previzibil, în legătură cu doza administrată
2. Interval scurt între priza medicamentoasă și apariția manifestărilor clinice
3. Leziunile pot fi reproduse experimental
4. Recidivă după readministrarea medicamentului
5. Leziuni frecvente ale altor organe
6. Exemple: Paracetamol, Iproniazidă

Hepatotoxicitatea de tip I este forma cea mai bine cunoscută și poate fi considerată ca o intoxicație. Adeseori, în procesul de toxicitate sînt implicate și alte organe, în afară de ficat, leziunile rinichiului fiind cel mai des întîlnite. Pentru o doză dată, toxicitatea va depinde de cantitatea de medicament transformată în metabolit reactiv. Leziunile hepatice care rezultă sînt foarte variabile, cu aspecte ce merg de la tulburări funcționale și degenerescență, care sînt reversibile, pînă la necroză celulară. Aceste leziuni țin de cantitatea de metabolit reactiv și de punctul de impact al legăturii covalente la nivelul celulei hepatice. Medicamentele ce provoacă reacții hepatice de tip I (previzibile, intrinseci) nu vor fi utilizate decît atunci cînd eficacitatea lor terapeutică este mai importantă decît riscul legat de hepatotoxicitate și incidența efectelor indezirabile este mică, în condiții normale de utilizare.

Hepatotoxicitatea imunoalergică sau imprevizibilă (tip II) se caracterizează prin prezența semnelor de hipersensibilitate, în care leziunile hepatice apar numai la o proporție mică de bolnavi și nu sînt dependente de doza administrată. Hepatotoxicitatea de tip II apare în primele 4—6 săptămîni de tratament și urmează după expuneri multiple la medicament. Ficatul este, probabil, sediul reacției de sensibilizare, pentru că este singurul organ implicat în procesul patologic. Modificările histologice sînt multiple și nu pot fi reproduse experimental. De obicei, copiii nu sînt afectați. Hepatotoxicitatea se poate însoți de manifestări generale de hipersensibilitate (febră, erupție cutanată, hipereozinofilie sanguină, artralgii, prurit, creșterea concentrației plasmatice de IgE) și locale (infiltrat inflamator bogat în eozinofile, granulom inflamator asociat la leziunile hepatocitare). Reacțiile imunoalergice nu apar decît la un număr mic de bolnavi expuși la medicament și este posibil ca apariția leziunilor hepatice să fie dependentă de o sensibilitate anormală a gazdei. În caz de readministrare a medicamentului, leziunile hepatice recidivează foarte rapid. Reacțiile hepatice de tip II se întîlnesc mai ales la clorpromazină, halotan și alfa-metildopa (tabelul XLVI).

TABELUL XLVI

Hepatotoxicitatea imunoalergică sau imprevizibilă *(tip II)*

1. Absența relației cu doza administrată
2. Hepatotoxicitatea apare după expuneri multiple la medicament
3. Număr mic de bolnavi afectați, cu perioadă de latență variabilă
4. Absența reproducerii experimentale a leziunilor
5. Recidivă foarte rapidă după readministrare
6. Prezența semnelor de hipersensibilitate
7. Exemple: Clorpromazină, Alfa-metildopa, Halotan

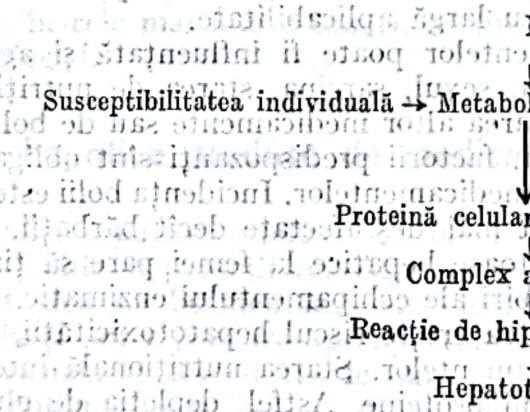
Scanned with OKEN Scanner

Deosebirea dintre cele două tipuri de hepatotoxicitate are importanță practică mare, pentru că reacțiile previzibile (tip I) pot să fie puse în evidență experimental prin teste toxicologice pe animal, ca și prin teste biologice, care sînt modificate precoce. În cazul reacțiilor imprevizibile (tip II), aceste teste sînt fără semnificație, iar tulburările hepatice apar după utilizarea repetată a medicamentului. Diagnosticul poate fi confirmat numai prin provocare medicamentoasă, conduită care trebuie să fie evitată, deoarece reacțiile de tip II pot să fie grave și, uneori, chiar fatale.

Mecanismele hepatotoxicității imunoalergice sînt încă puțin cunoscute și controversate. Au fost propuse mai multe ipoteze, care încearcă să explice reacțiile hepatice medicamentoase de tip II (imprevizibile). Hepatotoxicitatea imunoalergică poate fi declanșată de medicament (metildopa) sau, mult mai probabil, de către un metabolit instabil (izoniazidă, halotan). În cele mai multe cazuri, medicamentele sau metaboliții lor sînt molecule prea mici pentru a fi antigene. Presupunem că ele au rol de haptenă și că, prin combinarea lor cu macromoleculele proteice ale celulei hepatice, se formează un complex antigenic ce declanșează reacția de hipersensibilitate, pentru care țința este hepatocitul (tabelul XLVII). În unele cazuri, mecanismele toxice (tip I) și imunitare (tip II) pot coexista (halotan, hidantoină), deoarece este posibil ca metaboliții aceluiași medicament să declanșeze reacții celulare hepatice diferite, adică toxice intrinseci sau imunologice.

TABELUL XLVII

Hepatotoxicitatea imunoalergică



Mecanismele implicate în reacțiile imunoalergice sînt multiple (35). În primul rînd a fost invocată hipersensibilitatea de tip II, în care are loc fixarea de anticorpi circulanți (în general IgG) pe hepatocite, devenite antigenice prin acțiunea nocivă a medicamentului sau a metaboliților reactivi. Lezarea hepatică deschide drumul unui proces de autoimunizare, cu apariția de anticorpi antitisulari, dirijați împotriva constituenților celulari hepatocitari. Astfel, în afectarea hepatică produsă de iproniazidă au fost puși în evidență anticorpi antimitocondriali de tip 6 (anti-M6) (7), iar în cea declanșată de acidul tienilic s-au găsit titruri crescute de autoanticorpi antimicrosomiali ai ficatului și rinichiului de tip 2 (anti-LKM tip 2: *liver kidney microsome* 2) (8). Apariția acestor autoanticorpi este practic constantă, motiv pentru care posedă specificitate etiologică.

Alte mecanisme invocate includ hipersensibilitatea de tip III, în care intervine formarea de complexe solubile antigen-anticorp, și hipersensibilitatea de tip IV, în care survin reacții tardive, legate de imunitatea celulară. Formarea complexelor antigen-anticorp, în prezența complementului, provoacă lezarea celulară. În reacțiile imunoalergice de tip IV intervin limfocitele T (timo-dependente), sensibilizate la medicament. La reexpunere, se declanșează o reacție de hipersensibilitate întîrziată față de antigen și apare necroza celulară hepatică. În sfîrșit, unele medicamente (metildopa, oxifenisatină, nitrofurantoin, dantrolen), inhibînd funcția limfocitelor T-supresoare, ar putea fi răspunzătoare de apariția unei hepatite autoimune, în care găsim anticorpi antimusculatură netedă, antinucleari și antimitocondriali (25). Legătura dintre antigenele HLA și hepatita imunoalergică nu este clarificată, dar, probabil, bolnavii cu HLA-DR3, la care funcția limfocitelor T-supresoare este deficitară, sînt mai vulnerabili la medicamentele ce agravează acest deficit. În consecință, crește mult riscul de apariție a răspunsului imunologic celular și umoral, dirijat împotriva medicamentelor sau autoantigenelor (33).

Îndepărtarea medicamentului în cauză duce la ameliorarea și vindecarea bolnavului, deoarece macromoleculele hepatice antigenice dispar progresiv. În cazuri foarte rare, boala se poate autoperpetua, în pofida opririi medicamentului, ceea ce ridică problema intervenției procesului de autoimunizare. În plus, este posibil ca mecanismele imunoalergice să se asocieze, după cum nu poate fi exclusă eventualitatea altor mecanisme, mai puțin sau deloc clarificate. De altfel, mecanismul exact prin care se exercită hepatotoxicitatea rămîne ipotetic pentru cele mai multe medicamente. Clarificarea patogenezei și a evenimentelor care duc la necroza celulară hepatică ar permite instituirea unor strategii terapeutice noi, cu largă aplicabilitate.

Hepatotoxicitatea medicamentelor poate fi influențată și agravată de factori multipli, cum sînt vîrsta, sexul, sarcina, starea de nutriție, factorii genetici, precum și de administrarea altor medicamente sau de boli concomitente, mai ales hepatice. Uneori, factorii predispozanți sînt obligatorii pentru apariția efectelor adverse ale medicamentelor. Incidența bolii este mai mare după 40 de ani, iar femeile sînt mai des afectate decît bărbații. Frecvența crescută a reacțiilor medicamentoase hepatice la femei pare să țină de factori hormonali și de unele deosebiri ale echipamentului enzimatic. Pe de altă parte, se crede că sarcina ar putea crește riscul hepatotoxicității, prin diminuarea excreției biliare a medicamentelor. Starea nutrițională intervine mai ales în cazul unui regim sărac în proteine. Astfel, depleția de glutation, la un bolnav denutrit, crește cantitatea de metaboliți toxici reactivi, prin tulburări ale unuia din mecanismele importante de apărare celulară.

Factorii genetici intervin în metabolismul și toxicitatea medicamentelor. Așa, de exemplu, metabolizarea și acetilarea izoniazidei sînt controlate genetic și există un număr apreciabil de persoane, numite acetilori rapizi, ce formează mai rapid și în cantitate mai mare metaboliți toxici ai izoniazidei, motiv pentru care fac mai frecvent hepatită după administrarea izoniazidei. Persoanele cu deficit familial de glutation-S-transferază (GST) sînt predispuse mai ales la hepatotoxicitate cu paracetamol iar cele cu deficit familial de epoxidhidrolază sînt mai sensibile la hidantoine. De asemenea, există o predispoziție familială pentru hepatita cu halotan.

În general, administrarea asociată a mai multor medicamente crește gradul de hepatotoxicitate. Numeroase medicamente sînt inductori enzima-

Scanned with OKEN Scanner

tici, ceea ce permite să explicăm efectele neprevăzute în cursul unor asocieri medicamentoase. Exemplul cel mai evocator este cel al izoniazidei, a cărei hepatotoxicitate este mult mai frecventă cînd o asociem cu rifampicina, decît atunci cînd se administrează singură. Rifampicina, acționînd ca inductor enzimatic, sporește biotransformarea izoniazidei în metaboliți toxici. De asemenea, fenobarbitalul, prin inducție enzimatică, crește acțiunea toxică a paracetamolului.

Asocierea bolilor renale sau hepatobiliare poate influența biotransformarea și toxicitatea medicamentelor. Insuficiența renală crește riscul toxicității în mod deosebit prin diminuarea excreției renale a medicamentului. În bolile hepatice, eliminarea medicamentelor metabolizate de către ficat poate fi întîrziată din cauza insuficienței hepatocelulare sau a colestazei, ce afectează excreția biliară. În ciroza hepatică, mai ales în caz de insuficiență hepatocelulară severă, ca urmare a reducerii funcției microsomiale și a diminuării metabolismului primului pasaj, are loc creșterea biodisponibilității medicamentoase și diminuarea fracțiunii legate de proteinele serice, în mod principal albumina. Pe de altă parte, în ciroza hepatică are loc o scădere a *clearance*-ului hepatic și o creștere a timpului de înjumătățire a medicamentelor metabolizate de către ficat. În plus, unele modificări vasculare, cum sînt șunturile portosistemice intra- și extrahepatice, diminuează metabolismul medicamentelor, deoarece medicamentele nu ajung decît parțial la nivelul celulei hepatice, mai ales în caz de administrare digestivă. Este foarte probabil că toate modificările relatate concură la creșterea hepatotoxicității medicamentelor și, teoretic, ar trebui să diminuăm, aproape totdeauna, posologia. Totuși, consecințele practice care decurg din aceste tulburări sînt puțin cunoscute și, în cele mai multe cazuri, ne lipsesc datele necesare pentru adaptarea posologiei.

Leziunile hepatice produse de medicamente

Leziunile hepatice produse de medicamente ocupă aproximativ 5% din toate bolile hepatobiliare. Aspectele histologice hepatice realizate de acțiunea toxică medicamentoasă sînt foarte diferite, comportă o întindere remarcabilă și pot reproduce aproape tot ansamblul patologiei hepatobiliare (13). De asemenea, severitatea leziunilor are un spectru foarte larg, de la forme asimptomatice și fără tulburări biologice, pînă la insuficiență hepatică fulminantă. De obicei, modificările histologice sînt nespecifice și fără semnificație etiologică. Totuși, există unele aspecte lezionale destul de sugestive, care merită să fie analizate, întrucît, adeseori, ridică posibilitatea unei cauze medicamentoase (10).

Principalele leziuni hepatice medicamentoase sînt trecute în tabele după caracterele lor histopatologice. Modificările histologice hepatice, de mare diversitate, sînt mai bine cunoscute astăzi, dar ele pot fi găsite în multe alte boli hepatice, fără etiologie medicamentoasă. Deoarece leziunile hepatice produse de medicamente pot avea aspectul oricărei forme clinice de hepatopatie acută, subacută sau cronică, ele trebuie avute în vedere în diagnosticul etiologic al suferințelor hepatice.

Leziunile hepatice sînt deosebit de variabile, după medicamentele în cauză, și includ modificări histologice nespecifice și foarte diferite, cum sînt

Scanned with OKEN Scanner

necroza hepatocelulară, colestaza, granuloamele hepatice, fibroza perisinusoidală, steatoza, leziunile pseudoalcoolice, leziunile vasculare și tumorile hepatice.

Necroza hepatocelulară este leziunea principală indusă de medicamente. De obicei, necroza predomină în zona centrolobulară, unde enzimele ce metabolizează medicamentele se găsesc în concentrațiile cele mai mari și unde tensiunea O_2 în sîngele sinusoidal este cea mai scăzută (tabelul XLVIII). Alteori, la examenul histologic găsim necroză focală, cu aspect difuz al lezării parenchimatoase, similar cu cel din hepatita virală. Adeseori, necroza hepatocitară este însoțită de infiltrat inflamator portal și lobular, format din limfocite, uneori neutrofile și eozinofile. Atunci cînd necroza parenchimatoasă este foarte întinsă poate produce insuficiență hepatică severă și decesul bolnavului.

TABELUL XLVIII

Leziunile hepatice produse de medicamente

Aspectele histopatologice	Medicamentele reprezentative
1. Necroza hepatocelulară	
a) Necroza centrolobulară	— Paracetamol — Halotan
b) Necroza difuză (focală)	— Izoniazidă — Alfa-metildopa
2. Colestaza	
a) Colestaza hepatocanaliculară	— Clorpromazină — Eritromicină estolat
b) Colestaza canaliculară	— Steroizi anabolizanți — Anticoncepționale orale
3. Granuloamele hepatice	— Alopurinol — Hidralazină — Fenitoină
4. Fibroza perisinusoidală	— Metotrexat — Vitamină A
5. Steatoza	— Valproat de sodiu — Tetraciclină
a) Steatoza microveziculară	
b) Steatoza macroveziculară	— Corticosteroizi
6. Leziunile pseudoalcoolice	— Maleat de perhexilină — Amiodaronă

Clinic, necroza hepatocelulară indusă medicamentos nu poate fi deosebită de necroza determinată de alte cauze, cum este cea din hepatita virală. Aminotransferazele serice sînt crescute și reflectă eliberarea enzimelor din citoplas-

Scanned with OKEN Scanner

ma hepatocitelor necrozate. Creşterea concentraţiei bilirubinei serice şi tulburările de coagulare ţin de severitatea lezării hepatocitare. În unele cazuri, severitatea necrozei hepatocitelor produsă de medicamente este disproporţionată, faţă de tabloul clinic.

Colestaza este consecinţa tulburărilor produse de medicamente asupra funcţiei hepatocelulare şi canaliculare, de secreţie şi eliminare a bilei. Afectarea poate fi hepatocitară, mai ales la nivelul membranei celulare, sau interesează căile biliare, de la canaliculele microscopice pericelulare, pînă la canalele biliare majore. Colestaza include două aspecte histopatologice: *colestaza hepatocanaliculară*, produsă de clorpromazină şi eritromicină estolat, în care pe lîngă leziunile de colestază găsim necroză moderată hepatocitară cu inflamaţie portală, şi *colestaza canaliculară*, produsă de steroizii anabolizanţi şi de anticoncepţionalele orale, în care colestaza predomină centrolobular şi poate fi însoţită de infiltrat cu eozinofile. În general, datele histologice nu sînt specifice. În colestaza moderată găsim trombi biliari în hepatocite şi în canaliculele biliare. Alteori, în cauză este o reacţie exsudativă, cu aspect de colangită microscopică, necroză hepatocitară şi inflamaţie portală (12).

Tabloul clinic şi biologic este asemănător cu cel al icterelor obstructive şi depinde de severitatea colestazei. Eliminarea bilirubinei, a sărurilor biliare şi a coloranţilor (BSP) este tulburată în grade variabile. Aminotransferazele sînt normale sau puţin crescute şi nu există insuficienţă hepatocelulară, prognosticul fiind mult mai favorabil decît în cazul necrozei hepatocitare. Colestaza poate fi icterică sau anicterică şi uneori este însoţită de prurit. În cele mai multe cazuri găsim retenţie a BSP şi creşterea concentraţiilor serice ale fosfatazei alcaline şi a gamma-glutamiltranspeptidazei (gamma-GTP). De obicei, tulburările apar în primele 4 săptămîni de tratament şi putem găsi fenomene de hipersensibilitate, ca hipereozinofilia.

Colestaza medicamentoasă îmbracă uneori aspectul de obstrucţie acută a căilor biliare, fiind însoţită de febră, dureri în hipocondrul drept, hiperbilirubinemie directă, creşterea mare a fosfatazei alcaline şi a gamma-GTP şi concentraţii moderat crescute de aminotransferaze serice. În astfel de situaţii se ridică problema diagnosticului diferenţial cu angiocolecistita acută sau cu colestaza intrahepatică de alte cauze decît cea medicamentoasă. Instituirea recentă a tratamentului cu un medicament potenţial nociv ne atrage atenţia pentru stabilirea diagnosticului corect (12).

În cele mai multe cazuri, colestaza medicamentoasă este moderată, are prognostic bun şi se remite în cîteva săptămîni sau luni după întreruperea medicamentului în cauză. Totuşi, la un procent redus de bolnavi, colestaza se poate menţine mai mulţi ani, în pofida opririi tratamentului. O cauză destul de frecventă de colestază cronică este administrarea de ajmalină (24). În colestaza medicamentoasă prelungită, examenele histologice au pus în evidenţă rarefacţia canalelor biliare, pierderea canaliculelor biliare interlobulare, infiltrat inflamator şi fibroză. Mecanismul de producere nu este bine cunoscut. Persistenţa bolii multă vreme după ce medicamentul a fost îndepărtat şi prezenţa complexelor imune sugerează un fenomen de autoimunitate. Prognosticul pe termen lung al acestei boli ciudate este greu de prevăzut. La cei mai mulţi bolnavi, regresiunea colestazei este foarte lentă şi normalizarea survine după o perioadă lungă de timp. Dezvoltarea eventuală a cirozei biliare este posibilă şi a fost descrisă la un număr mic de bolnavi (24). Tabloul

Scanned with OKEN Scanner

clinic poate sugera ciroză biliară primitivă, dar în ciroza biliară medicamentoasă (clorpromazină) la examenul histologic găsim puțină inflamație și infiltrat mononuclear redus, icterul apare precoce în evoluția bolii, iar anticorpii antimitocondriali sînt absenți.

Granuloamele hepatice sînt constituite din celule epitelioide, înconjurate de limfocite, la care se adaugă celule gigante, eozinofile și neutrofile. Granuloamele se găsesc în spațiile porte sau în lobulul hepatic și pot fi însoțite de alte leziuni, cum sînt necroza hepatocitară, colestaza sau steatoza. Mecanismul reacției granulomatoase nu este cunoscut, dar este de presupus că leziunea este rezultatul unei reacții de hipersensibilizare întîrziată. Deși diagnosticul se bazează pe datele morfologice, nu există aspecte histologice specifice care să stabilească etiologia medicamentoasă. Totuși, merită să subliniem că rezoluția promptă a granuloamelor este de așteptat după îndepărtarea medicamentului răspunzător. În orice caz, înainte de a stabili etiologia medicamentoasă, se impune excluderea altor cauze de granulomatoză hepatică, cum sînt tuberculoza și sarcoidoza. Se cunosc astăzi cel puțin 20 de medicamente care produc granuloame hepatice, iar, într-un studiu relativ recent, 20% din cazurile de granulomatoză hepatică, dovedite bioptic, au fost atribuite medicamentelor (14). Dintre medicamentele cele mai des implicate în producerea granuloamelor hepatice citățm: alopurinolul, hidralazina, chinidina, fenitoina, diazepamul și sulfamidele antibacteriene.

Fibroza perisinusoidală rezultă în urma depunerii colagenului în jurul sinusoidelor. Este des întîlnită ca reacție adversă medicamentoasă și în unele cazuri poate constitui modificarea histologică predominantă. Țesutul fibros este localizat în spațiile Disse, între celulele endoteliale și hepatocitare, unde obstruează fluxul sanguin sinusoidal și poate produce hipertensiune portală necirotică. În stadiul precoce, leziunea este mai greu vizibilă la microscopia optică decît la cea electronică. De obicei, infiltratul inflamator hepatic și necroza hepatocitară sînt minime sau absente, iar aminotransferazele serice sînt normale. Adeseori, la fibroza perisinusoidală se adaugă fibroza portală și periportală, iar evoluția spre ciroză este posibilă. Fibroza perisinusoidală se întîlnește după tratamente prelungite cu antineoplazice sau imunosupresoare (metotrexat, azatioprină) (15) sau ingestia de lungă durată a vitaminei A. De asemenea, leziunea poate fi indusă de către preparate cu arsenic anorganic sau de expunerea la clorură de vinil. După administrarea prelungită și în cantitate mare, vitamina A este stocată în spațiul Disse, în celulele Ito, care se hipertrofiază, după care apare fibroza perisinusoidală, mai ales centrolobular (zona a III-a a lobulului hepatic) (24). Metotrexatul produce fibroză perisinusoidală localizată mai mult periportal (zona I a lobulului hepatic). Există o legătură directă între durata, modul de administrare a metotrexatului și apariția fibrozei portale. Dozele zilnice de metotrexat cresc mult riscul de fibroză hepatică în comparație cu dozele săptămînale (12, 14).

Steatoza hepatică apare după administrarea prelungită a unor medicamente și constă, în mod principal, din depozitarea de trigliceride în citoplasma hepatocitară. Depunerea de lipide este microveziculară (tetraciclină, valproat de sodiu) sau macroveziculară (corticosteroizi de sinteză). În steatoza microveziculară, produsă de valproatul de sodiu sau de către tetraci-

Scanned with OKEN Scanner

clina administrată i.v., în doze mari, citoplasma hepatocitelor conține multiple vacuole lipidice minuscule, iar atunci cînd steatoza este întinsă poate surveni insuficiența hepatocelulară (26). În steatoza macroveziculară, citoplasma hepatocitară conține o vacuolă lipidică, de obicei, unică și voluminoasă, evoluția și prognosticul bolii fiind mult mai favorabile.

Leziunile pseudoalcoolice au fost descrise mai ales după tratamentul cu maleat de perhexilină și amiodaronă. Morfologic, boala hepatică indusă de aceste medicamente este identică cu aceea care survine după intoxicația etanolică. Hepatopatia produsă de maleatul de perhexilină (Pexid) (22) se caracterizează histologic prin necroză focală, infiltrat inflamator cu polimorfonucleare, prezența corpusculilor hialini Mallory, steatoză, proliferarea canaliculelor biliare și fibroză hepatică. Microscopia electronică evidențiază lizozomi lamelari, burați de fosfolipide. Evoluția spre ciroză este posibilă. Modificările histopatologice hepatice, induse de amiodaronă (Cordarone) (30), similare, de asemenea, cu cele alcoolice, includ necroza, infiltratul inflamator, depozitele hialine Mallory, steatoza, proliferarea canaliculelor biliare și fibroza. La microscopia electronică se pot găsi incluzii lizozomale concentrice și lamelare formate din fosfolipide, asemănătoare cu cele întîlnite în fosfolipidozele primare. Se crede că amiodarona este un inhibitor al fosfolipazei A lizozomale, reducînd, astfel, posibilitatea de desfacere a fosfolipazelor (9). Boala are potențial cirogen.

Leziunile vasculare sînt foarte diferite și pot avea loc la toate nivelurile sistemului vascular hepatic: presinusoidal (tromboza portală, hiperplazia intimei arterelor hepatice), sinusoidal (dilatația sinusoidală, pelioza hepatică) și postsinusoidal (boala venooclu zivă, tromboza venelor mari suprahepatice) (tabelul XLIX).

a) Tromboza portală și hiperplazia intimei arterelor hepatice apar după administrarea prelungită de anticoncepționale orale (34). În cele mai multe

TABELUL XLIX

Clasificarea leziunilor vasculare hepatice produse de medicamente

	Medicamente reprezentative
1. Presinusoidale	
a) Tromboza portală	— Anticoncepționale orale
b) Hiperplazia intimei arterelor hepatice	— Anticoncepționale orale
2. Sinusoidale	
a) Dilatația sinusoidală	— Anticoncepționale orale — Steroizi anabolizanți
b) Pelioza hepatică	— Anticoncepționale orale — Steroizi anabolizanți
3. Postsinusoidale	
a) Boala venooclu zivă hepatică	— Azatioprină — Asparaginază
b) Tromboza venelor mari suprahepatice (sindromul Budd-Chiari)	— Anticoncepționale orale

Scanned with OKEN Scanner

cazuri, din punct de vedere clinic, hiperplazia entoteliului arterial hepatic este latentă.

b) Dilatația sinusoidală apare ca o complicație a terapiei cu anticoncepționale orale și androgeni anabolizanți, care determină o dilatație regulată a sinusoidelor lobulare. De asemenea, a fost consemnată după tratamentul cu azatioprină. Ea poate produce hepatomegalie, hipertensiune portală, splenomegalie, tulburări ale testelor funcționale hepatice și, uneori, este parțial reversibilă după întreruperea tratamentului.

c) Pelioza hepatică este o leziune sinusoidală mai severă, ce se caracterizează prin dilatația accentuată a sinusoidelor și formarea de cavități pseudochistice, umplute cu sînge. Aceste cavități pot fi găsite în toate zonele lobulului hepatic, dar predomină în regiunea centrolobulară. Uneori, se asociază fibroza perisinusoidală. Clinic, boala se poate manifesta prin hepatomegalie, hipertensiune portală cu splenomegalie, icter și insuficiență hepatocelulară. În rare cazuri, se poate complica cu hemoperitoneu, prin ruptura cavităților pseudochistice. Boala survine mai ales după tratamente prelungite cu anticoncepționale orale, steroizi anabolizanți și azatioprină. De asemenea, au fost incriminate tamoxifenul, danazolul și oxazepamul.

d) Boala venoocluzivă este produsă de obstrucția venelor centrolobulare hepatice prin îngroșarea fibroasă a peretelui venos. Leziunile sînt segmentare, cu zone învecinate indemne. Boala se însoțește de necroză centrolobulară, hipertensiune portală și insuficiență hepatocelulară. Boala apare mai ales după administrarea de imunosupresoare și anticanceroase (azatioprină, asparaginază). De asemenea, a fost semnalată după radioterapia hepatică sau după tratamentele cu citarabină, tioguanină, mitomicină, uretan și după intoxicația cu alcaloizi de pirolizidină (34).

e) Tromboza venelor mari suprahepatice (sindromul Budd-Chiari) a fost descrisă după utilizarea steroizilor anticoncepționali orali. Boala se aseamănă clinic cu obstrucția venoocluzivă și poate fi însoțită de hepatosplenomegalie, hipertensiune portală, ascită și insuficiență hepatică.

Tumorile hepatice benigne sau maligne pot să apară după tratamente prelungite cu medicamente, mai ales anticoncepționale orale și steroizi anabolizanți. Aceste tumori sînt rare, cele mai multe sînt benigne și, de obicei, regresează la întreruperea tratamentului (tabelul L) (11, 27).

TABELUL L

Tumorile hepatice induse medicamentos

	Medicamente reprezentative
1. Tumori benigne	
a) Hiperplazia nodulară focală	— Anticoncepționale orale
b) Adenomul hepatic	— Anticoncepționale orale
2. Tumori maligne	
a) Carcinomul hepatocelular	— Androgeni anabolizanți — Anticoncepționale orale
b) Angiosarcomul	— Androgeni anabolizanți
c) Hemangioendoteliomul	— Anticoncepționale orale

Scanned with OKEN Scanner

a) Tumorile hepatice benigne includ hiperplazia nodulară focală și adenomul hepatic. Ele apar mai ales la femei, după tratamentul cu anticoncepționale orale, în timpul sarcinii sau în caz de tumori secretante de estrogeni. Vîrsta medie a bolnavilor este de 30 de ani. Tumora poate fi unică sau multiplă, uneori voluminoasă și în 70% din cazuri apare după consum de anticoncepționale ce depășește 5 ani.

— *Hiperplazia nodulară focală* este constituită din unul sau mai mulți noduli, bine circumscriși, ce survin la femeile tinere pe un ficat normal, după steroizi anticoncepționali orali. Cele mai multe cazuri sînt asimptomatice, dar biopsia hepatică poate fi necesară, atunci cînd se pun probleme de diagnostic diferențial. Evoluția bolii este favorabilă după întreruperea medicamentului în cauză.

— *Adenomul hepatic* este o tumoră benignă, adeseori încapsulată, care histologic, este formată din hepatocite normale, dispuse în travee și mărginite de sinusoide, dar în care nu găsim nici spațiu port și nici venă centrolobulară (6). Există o legătură cauzală între utilizarea anticoncepționalelor orale și creșterea frecvenței adenomului hepatic. Incidența bolii a fost cîndva foarte mică și era apreciată, înainte de introducerea anticoncepționalelor orale, la un caz pentru un milion de femei și pe an (27). Din 1950, frecvența bolii a crescut considerabil, odată cu utilizarea de durată a anticoncepționalelor orale. Riscul de apariție a adenomului hepatic este de 500 de ori mai mare în cazul consumului de steroizi anticoncepționali orali pentru o durată de 7 ani sau, mai mult, față de loturile martor (27). Adenomul hepatic este asimptomatic, dar durerile din hipocondrul drept pot fi prezente, mai ales în caz de tumori multiple sau voluminoase. În mod caracteristic, testele biochimice hepatice sînt normale. Scintigrama, ecografia, tomodensitometria și arteriografia hepatică sînt de mare utilitate pentru diagnostic. Adeseori recurgem la biopsia hepatică pentru confirmarea diagnosticului. Complicația cea mai redutabilă este ruptura hepatică cu hemoperitoneu. De asemenea, au fost consemnate infarctizarea tumorii și hemoragia intratumorală În momentul descoperirii tumorii, întreruperea steroizilor anticoncepționali orali este obligatorie. În cazurile necomplicate, au fost obținute stabilizarea sau chiar regresiunea tumorii, după oprirea tratamentului. La bolnavii cu tumori voluminoase se recomandă intervenția chirurgicală, din cauza riscului de complicații grave.

b) Tumorile maligne au fost raportate mai ales după administrarea de androgeni anabolizanți și de anticoncepționale orale (4, 32). Totuși, tumorile maligne sînt foarte rare în acest context, responsabilitatea medicamentului este greu de stabilit și este nelămurit dacă asocierea cu medicamentele are semnificație etiologică. Au fost semnalate pînă acum carcinomul hepatocelular, angiosarcomul și hemangioendoteliomul.

— *Carcinomul hepatocelular* a fost raportat îndeosebi după tratamente prelungite cu androgeni anabolizanți. De asemenea, s-a arătat că riscul carcinomului hepatic crește de 4,4 ori la bolnavele care au utilizat anticoncepționale orale timp de 8 ani sau mai mult. Acest hepatocarcinom este bine diferențiat și grefat pe ficat normal, iar alfa-fetoproteina este absentă. Structura tumorii este mai particulară și la examenul histologic găsim hepatocite tumorale, cu citoplasmă eozinofilă, ce formează rînduri paralele, separate prin

Scanned with OKEN Scanner

lame de colagen (carcinom fibrolamelar). Se pare că frecvența metastazelor este mai redusă. Deși regresiunea spontană a tumorii este posibilă după întreruperea tratamentului, cei mai mulți autori recomandă intervenția chirurgicală.

— *Angiosarcomul hepatic* a fost raportat foarte rar în legătură cu steroizii anabolizanți, clorura de vinil și preparatele de arsenic organic.

— *Hemangioendoteliomul hepatic* este o tumoră vasculară, consemnată excepțional după consumul de anticoncepționale orale.

Diagnosticul leziunilor hepatice medicamentoase

Diagnosticul hepatopatiilor medicamentoase este greu de stabilit, deoarece pînă în prezent nu avem criterii clinice, biologice și histologice patognomonice. Pe de altă parte, relația cauzală dintre administrarea medicamentului și apariția efectelor secundare poate apărea ca sigură, dar în cele mai multe cazuri este ipotetică. Dificultățile de diagnostic fac ca evidențierea și prevenirea leziunilor hepatice să nu poată fi realizată în toate cazurile de către medicul curant. Totuși, în această privință, trebuie făcute eforturi mai mari, întrucît decelarea cît mai curînd posibil a efectelor toxice hepatice medicamentoase are mare importanță pentru profilaxia leziunilor ireversibile. În plus, consecințele practice ale diagnosticului precoce sînt imense, deoarece oprirea medicamentului permite să obținem vindecarea în cele mai multe cazuri.

Determinarea responsabilității unui medicament în producerea bolii hepatice este încă o problemă, în bună parte nerezolvată. Afectarea hepatică medicamentoasă îmbracă un polimorfism accentuat, întrucît poate realiza toate formele de leziuni hepatice. Clinicianul trebuie să fie avertizat că un număr foarte mare de medicamente poate declanșa reacții adverse hepatice. De altfel, la ora actuală, un studiu al toleranței hepatice este obligatoriu pentru orice medicament aflat în experimentare.

Leziunile hepatice produse de medicamente ridică probleme considerabile de diagnostic etiologic. Tablourile clinice sînt foarte variate, ceea ce ne obligă ca în fața oricărei suferințe hepatice de cauză neprecizată să avem în vedere etiologia medicamentoasă. În practică, ne sprijinim pe un mănunchi de argumente, destul de semnificative, care ne pot sugera o posibilă etiologie medicamentoasă.

Anamneza bolnavului trebuie înregistrată cu multă grijă, mai ales privind consumul de medicamente care precedă suferința hepatică. Încetarea tratamentului cu medicamentul potențial nociv duce la ameliorarea și dispariția semnelor de boală, în vreme ce readministrarea lui produce recidivă. Existența manifestărilor de hipersensibilitate, cum sînt febra, erupția cutanată, artralgiile și eozinofilia, ne ajută mult pentru stabilirea diagnosticului corect.

Criteriile clinice (tabelul LI) sînt de utilitate practică, întrucît, cu un grad de probabilitate mai mult sau mai puțin crescut, ne atrag atenția și asupra etiologiei medicamentoase (2,3).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul clinic se bazează pe cronologia de apariție a bolii, regresiunea simptomatologiei la întreruperea tratamentului și apariția unei recidive după readministrarea medicamentului. Cronologia evocatoare include legătura dintre priza medicamentoasă și apariția accidentului terapeutic Intervalul care separă începutul consumului de medicamente de apariția reacțiilor adverse este foarte variabil. Instituirea tratamentului poate fi recentă, cu interval

TABELUL LI

Criteriile clinice sugestive pentru etiologia medicamentoasă a hepatopatiilor

1. Cronologia de apariție a bolii
2. Regresiunea simptomatologiei la întreruperea tratamentului
3. Recidivă după readministrarea medicamentului
4. Teren favorizant
5. Asocierea medicamentoasă
6. Absența unei alte etiologii posibile

scurt, de cîteva zile sau săptămîni, și atunci bolnavul face singur legătura dintre medicament și efectele sale nocive. În multe alte cazuri, consumul de medicamente poate preceda boala cu luni sau ani și atunci datele furnizate de cronologia evenimentelor sînt mai puțin evocatoare. Regresiunea simptomatologiei are loc, în cele mai multe cazuri, după întreruperea medicamentului nociv. De obicei, ameliorarea sau vindecarea bolii se obțin în decurs de cîteva săptămîni sau luni. În unele cazuri, mai ales în formele colestatice, regresiunea suferinței hepatice poate fi mult prelungită, în pofida opririi tratamentului. Recidiva după readministrare este criteriul cel mai sigur prin care un medicament izolat poate fi dovedit drept cauză a unei reacții adverse hepatice. Totuși, această metodă trebuie să fie evitată, întrucît readministrarea medicamentului poate declanșa recidive grave, uneori fatale. Necroza hepatică fatală, după readministrarea intenționată sau involuntară a fost descrisă mai ales după halotan, izoniazidă, fenitoină, alfa-metildopa și sulfamide (13). Continuarea administrării medicamentului poate fi avută în vedere în cursul unui accident iatrogen numai atunci cînd utilizarea lui este absolut necesară și avînd grija unui control sistematic (cel puțin dozarea repetată a aminotransferazelor).

Terenul favorizant este mai puțin bine conturat pînă în prezent. Hepatopatiile medicamentoase sînt mai frecvente la femei și apar, de obicei, după vîrsta de 40 de ani, probabil în legătură cu un consum mai mare de medicamente după această vîrstă. Rolul bolilor hepatice preexistente este posibil, dar insuficient precizat. În ceea ce privește rolul metabolismului hepatic se știe că persoanele ce aparțin grupului de acetilori rapizi sînt predispuse mai des la apariția hepatopatiei după consum prelungit de izoniazidă (24). Asocierea medicamentoasă poate favoriza instalarea hepatopatiei iatrogene. Exemplul cel mai cunoscut este asocierea izoniazidei cu rifampicină. Absența unei alte etiologii posibile este un criteriu important, care, adeseori, necesită investigații multiple pentru stabilirea corectă a diagnosticului.

Criteriile biologice nu sînt specifice, dar ele ne pot orienta spre etiologia medicamentoasă a unei hepatopatii. Pînă în prezent, nu dispunem de teste biologice care să ne permită să afirmăm cu certitudine diagnosticul de hepatopatie medicamentoasă, în afară de unii anticorpi antitisulari, specifici pentru cîteva medicamente. Pentru excluderea altor cauze, utilizăm investigații

Scanned with OKEN Scanner

multiple (teste funcționale hepatice, markeri virali, explorări izotopice și ecografice hepatobiliare, explorări radiologice și altele), dar interpretarea lor trebuie făcută numai în contextul datelor clinice care sînt hotărîtoare pentru conduita de investigații paraclinice. De fapt, este greu să propunem o schemă unică de investigație, în caz de suspiciune a unei hepatopatii medicamentoase. Creșterea concentrației serice a aminotransferazelor poate fi singura tulburare biochimică și poate trece neobservată, dacă nu este căutată sistematic. După unele medicamente (fenofibrat), valorile crescute ale aminotransferazelor durează atît cît are loc consumul de medicamente și nu există riscul unor complicații grave. Pentru alte medicamente, cum sînt izoniazida, alfa-metildopa, acidul tienilic și acidul valproic, creșterea aminotransferazelor poate fi asimptomatică și continuarea tratamentului implică posibilitatea unei hepatite severe, uneori chiar mortală.

Testele imunologice propuse pentru diagnosticul hepatopatiilor medicamentoase sînt numeroase (2), însă puține dintre ele sînt specifice. Argumentele imunologice le căutăm mai ales la bolnavii cu semne clinice de hipersensibilitate (febră, erupție, cutanată, artralgii, eozinofilie) și în cazurile în care recidiva survine la interval scurt după readministrarea medicamentului în doză minimă (tabelul LII).

TABELUL LII

Testele imunologice din hepatopatiile medicamentoase

1. Autoanticorpi
   a) Anticorpi antimitocondriali tip 6 (anti-M6)
   b) Anticorpi antimicrosomiali ai ficatului și rinichiului tip 2 (anti-LKM tip] 2: *liver kidney microsome* 2)
   c) Anticorpi antimusculatură netedă
   d) Anticorpi antinucleari
   e) Anticorpi antimedicament
2. Complexe imune
3. Testul de degranulare a bazofilelor
4. Teste limfocitare
   a) Testul de transformare limfoblastică
   b) Testul de inhibiție a migrării macrofagelor și polinuclearelor

Anticorpii antimitocondriali tip 6 (anti-M6) au specificitate etiologică pentru leziunile hepatice produse de iproniazidă, iar autoanticorpii antimicrosomiali ai ficatului și rinichiului tip 2 (anti-LKM tip 2) sînt specifici pentru leziunile declanșate de acidul tienilic.

Anticorpii antimusculatură netedă, puși în evidență după alfa-metildopa, clometacină, nitrofurantoin și oxifenisatină, sau anticorpii antinucleari ce pot să apară după clometacină, alfa-metildopa și oxifenisatină sînt fără valoare pentru diagnosticul etiologic. De asemenea, complexele imune, anticorpii antinucleari și antimedicament, precum și celelalte teste imunologice (testul de degranulare a bazofilelor umane și testele limfocitare) nu și-au dovedit specificitatea etiologică.

Criteriile histologice nu sînt specifice și nu pot identifica, în mod sigur, etiologia medicamentoasă a leziunilor hepatice. Totuși, unele modificări histologice pot evoca o posibilă cauză medicamentoasă și pot constitui un spri-

Scanned with OKEN Scanner

jin important pentru stabilirea diagnosticului etiologic (tabelul LIII). Deoarece criteriile histologice nu sînt absolute, ele trebuie să fie interpretate în contextul datelor clinice şi al investigaţiilor paraclinice (10).

TABELUL LIII

Criteriile histologice care evocă etiologia medicamentoasă a leziunilor hepatice

1. Aspectele zonale ale necrozei cu preponderenţă centrolobulară a leziunilor
2. Necroza celulară de severitate disproporţională faţă de tabloul clinic şi biochimic
3. Existenţa mai multor focare de necroză, de vîrstă diferită
4. Predominanţa eozinofilelor în infiltratul inflamator portal şi lobular
5. Colestaza izolată centrolobulară şi colestaza periportală, ce apar precoce în evoluţia bolii

Criteriile histologice care evocă originea medicamentoasă a leziunilor hepatice sînt trecute în tabelul LIII. Ele includ, în primul rînd, aspectele zonale ale necrozei hepatocelulare, cu predominanţă centrolobulară a leziunilor şi necroză celulară de severitate disproporţională faţă de tabloul clinic şi biochimic. De asemenea, aceeaşi semnificaţie se acordă existenţei mai multor focare de necroză de vîrstă diferită. Predominanţa eozinofilelor în infiltratul inflamator portal şi lobular are valoare diagnostică, în absenţa unei alte cauze, cum este parazitoza. Colestaza izolată, mai ales centrolobulară, uneori cu leziuni ale epiteliului canaliculelor biliare, precum şi colestaza periportală ce apare precoce în evoluţia bolii ne sugerează posibilitatea etiologiei medicamentoase. Criteriile histologice nu sînt specifice, întrucît pot fi întîlnite şi în alte circumstanţe. Totuşi, ele sînt de mare utilitate, deoarece, în absenţa unei alte cauze, ele ridică suspiciunea etiologiei medicamentoase a leziunilor hepatice şi contribuie mult la stabilirea diagnosticului corect.

Hepatitele medicamentoase

Incidenţa hepatitelor medicamentoase a crescut în ultimii 10 ani, datorită, în principal, unui consum mare de medicamente şi unei depistări mai active a bolii. În prezent, hepatitele medicamentoase ocupă 3% din bolile hepatobiliare şi aproximativ 10% din cazurile de hepatită au etiologie medicamentoasă (5). În plus, gravitatea hepatitelor medicamentoase a crescut ca importanţă, întrucît 14% dintre ele sînt fatale (36).

Diagnosticul hepatitelor medicamentoase întîmpină dificultăţi din cauza absenţei criteriilor specifice. Totuşi, pentru aceste boli iatrogene, pot fi desprinse cîteva caractere particulare, de utilitate practică, pentru evitarea erorilor de diagnostic şi în scopul afirmării mai frecvente şi mai precoce a etiologiei medicamentoase a bolii (18, 19).

Hepatitele medicamentoase pot fi *acute* sau *cronice*. În cadrul formelor acute, distingem hepatita citolitică şi hepatita colestatică sau hepatita mixtă, atunci cînd include atît citoliza, cît şi colestaza. Hepatitele acute citolitice se aseamănă cu hepatitele virale şi au un prognostic mai sever, deoarece sînt rezultatul unei necroze hepatocitare mai întinse. Hepatitele cronice sau ciroza pot surveni după administrarea prelungită a unor medicamente, mai ales în cazurile în care consumul de medicamente este continuat după apariţia reacţiilor adverse hepatice (16).

Scanned with OKEN Scanner

Hepatita acută citolitică se caracterizează histologic prin necroză hepatocitară, localizată predominant în zona centrolobulară, la care se adaugă adeseori un infiltrat inflamator portal și lobular. Tabloul clinic și biochimic este asemănător cu cel al hepatitei virale acute. Icterul este de intensitate variabilă și poate lipsi uneori. Aminotransferazele serice sînt mult crescute, de 10 ori sau mai mult peste valoarea normală. Creșterea izolată și asimptomatică a aminotransferazelor serice este posibilă și ne obligă să întrerupem medicamentul în cauză, pentru a evita posibilitatea unei hepatite grave. Apariția bolii la cîteva zile sau săptămîni după introducerea unui medicament nou ne atrage atenția asupra unei hepatotoxicități medicamentoase acute (tabelul LIV).

TABELUL LIV

Hepatita acută citolitică

— Histologic se caracterizează prin necroză hepatocitară
— Necroza predomină centrolobular
— Infiltrat inflamator portal și lobular
— Tabloul chimic și biochimic este asemănător cu cel al hepatitei acute virale
— Icterul este de intensitate variabilă; poate lipsi uneori
— Aminotransferazele serice sînt crescute
— Creșterea izolată și asimptomatică a aminotransferazelor serice este posibilă

Medicamente în cauză

— Halotan, Iproniazidă
— Alfa-metildopa, Paracetamol (doze mari)
— Izoniazidă (mai ales asociată cu Rifampicină)
— Amitriptilină, Clometacină
— Multe alte medicamente

Hepatita subacută necrozantă survine după continuarea tratamentului în pofida apariției hepatitei citolitice, produsă de medicamentul respectiv. Simptomatologia clinică și biologică se menține cîteva săptămîni sau luni. Boala se vindecă după întreruperea administrării medicamentului, dar poate fi mortală prin encefalopatie hepatică. Evoluția spre hepatită cronică și ciroză este posibilă. Medicamentele incriminate sînt mai ales izoniazida, alfa-metildopa, iproniazida și clometacina.

Hepatita acută fulminantă este o formă gravă, cu icter și encefalopatie, care survine ca o consecință a necrozei masive a parenchimului hepatic și instalării insuficienței hepatice acute. Hepatitele fulminante de cauză medicamentoasă reprezintă 10—25% din toate hepatitele fulminante (12). Boala poate fi produsă de un număr mare de medicamente (tabelul LV). Prognosticul este grav, întrucît mortalitatea este foarte mare (80—90% din cazuri).

TABELUL LV

Hepatita acută fulminantă

— Formă gravă, cu icter și encefalopatie hepatică
— Reprezintă 10—25% din hepatitele fulminante
— Mortalitate foarte mare (80—90%)

Medicamente incriminate

— Halotan, Izoniazidă, Clometacină
— Paracetamol, Iproniazidă, Acid tienilic
— Acid valproic, Perhexilină, Pirprofen
— Alte medicamente

Scanned with OKEN Scanner

Hepatita acută colestatică este consecința tulburărilor produse de medicamente asupra funcției de secreție și eliminare a bilei. Histologic, se caracterizează prin colestază, care predomină în zona centrolobulară. Necroza hepatocitară și reacția inflamatoare sînt moderate sau chiar absente. Tabloul clinic și biologic este asemănător cu cel al icterelor obstructive. Colestaza intrahepatică poate fi icterică sau anicterică și uneori este însoțită de prurit. Pe plan biologic, putem găsi retenția BSP și creșterea concentrațiilor serice ale fosfatazei alcaline, gamma-glutamiltranspeptidazei, bilirubinei și colesterolului. Aminotransferazele serice sînt normale sau puțin crescute și nu există insuficiență hepatocelulară. Prognosticul este mult mai favorabil decît în cazul hepatitei citolitice. După oprirea tratamentului, are loc dispariția progresivă a manifestărilor și vindecarea fără sechele. Totuși, în unele cazuri, regresiunea poate fi lentă și durează cîteva luni. Medicamentele implicate sînt multiple (tabelul LVI).

TABELUL LVI

Hepatita acută colestatică

— Caracterizată prin colestază
— Colestaza predomină centrolobular
— Necroza și inflamația sînt moderate sau absente
— Tabloul clinic și biologic este asemănător cu cel al icterelor obstructive
— Prognosticul este mai favorabil decît în hepatitele citolitice
— Colestaza poate fi anicterică

Medicamente implicate

— Steroizi anabolizanți, anticoncepționale orale, Eritromicină
— Clorpromazină, Ajmalină, Imipramină

Hepatita acută colestatică îmbracă uneori aspectul de obstrucție acută a căilor biliare, în care icterul este însoțit de febră, dureri în hipocondrul drept, creșterea mare a bilirubinei, fosfatazei alcaline serice și a gamma-glutamiltranspeptidazei și concentrații moderat crescute ale aminotransferazelor serice *(formă pseudochirurgicală)*. În astfel de condiții se ridică problema diagnosticului diferențial cu angiocolecistita acută. Instituirea recentă a tratamentului cu un medicament potențial nociv ne atrage atenția pentru stabilirea diagnosticului corect. De obicei, este necesar controlul permeabilității căilor biliare prin colangiografie retrogradă sau transhepatică (18).

Hepatita acută mixtă asociază, în același timp, leziuni de citoliză și colestază. Este o ormă de hepatită medicamentoasă destul de frecventă. Severitatea bolii depinde de intensitatea necrozei hepatocitare. Boala survine după azatioprină, fenitoină, imipramină, pirprofen și multe alte medicamente.

Diagnosticul etiologic al hepatitelor acute medicamentoase ridică probleme multiple în practică, deoarece tulburările clinice, biologice și histologice nu sînt patognomonice (18). În cele mai multe cazuri, se impune eliminarea altor cauze posibile. Trebuie să avem în vedere mai ales excluderea hepatitelor virale. Aspectele principale ale diagnosticului diferențial sînt trecute în tabelul LVII. Dificultățile cele mai mari le întîmpinăm în cazul hepatitei acute non A, non B, pentru care, pînă în prezent, nu avem marker etiologic.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LVII

Diagnosticul diferenţial al hepatitelor acute medicamentoase

Excluderea altor etiologii posibile ale hepatitei
Elemente esenţiale ale diagnosticului

1. *Hepatita virală*
   — Markeri virali pentru virusurile A, B şi delta
   — Context epidemiologic pentru virusul non A, non B
2. *Hepatita alcoolică*
   — Interogatoriu; tablou biologic, histologic
3. *Hepatita autoimună*
   — Markeri imunologici
4. *Ciroza biliară primitivă*
   — Anticorpi antimitocondriali
   — Histologic
5. *Litiaza biliară*

Hepatita cronică apare, de obicei, în condiţiile în care, după debutul manifestărilor de hepatotoxicitate, se continuă cu administrarea medicamentului. Consumul prelungit al unui medicament cu acţiune toxică hepatică, chiar în doze terapeutice, poate duce la hepatită cronică (19). Numărul medicamentelor care pot produce hepatită cronică după administrarea prelungită este din ce în ce mai mare. Cel mai adeseori au fost incriminate alfa-metildopa, nitrofurantoina, oxifenisatina, izoniazida, dantrolenul şi clometacina (tabelul LVIII). Durata de apariţie a stadiului cronic poate să fie sub 6 luni de la instalarea hepatitei acute. Tabloul clinic, biologic şi histologic nu este caracteristic şi se aseamănă cu cel al hepatitei cronice de orice altă etiologie (28). Prognosticul hepatitei cronice medicamentoase este bun, deoarece, după întreruperea agentului nociv, remisiunea clinică, biologică şi histologică este obişnuită. Evoluţia spre ciroză este posibilă, dacă se continuă administrarea medicamentului nociv.

TABELUL LVIII

Hepatita cronică medicamentoasă

— Cronicizarea este consecinţa administrării prelungite a medicamentului
— Durata de apariţie a stadiului cronic poate să fie sub 6 luni
— Tabloul clinic, biologic şi histologic nu este caracteristic
— Numărul medicamentelor care pot produce hepatita cronică este în creştere
— Evidenţierea medicamentului în cauză este foarte importantă
— Rezoluţia bolii are loc după întreruperea medicamentului nociv
— Evoluţia spre ciroză este posibilă

Medicamente mai des implicate:

— Alfa-metildopa, Oxifenisatina, Nitrofurantoina
— Izoniazida, Dantrolenul, Clometacina

Tratamentul hepatitelor medicamentoase, acute sau cronice, constă, în mod principal, din oprirea medicamentului în cauză. În plus, avem în vedere ameliorarea funcţiei hepatice şi aspectele de tratament particulare pentru diferitele forme de boală, dar, în cele mai multe cazuri, tratamentul acestor

Scanned with OKEN Scanner

hepatite iatrogene se rezumă, practic, la întreruperea medicamentului nociv. De obicei, după îndepărtarea agentului nociv, rezoluția bolii are loc în una pînă la două săptămîni. Corticoterapia și imunodepresia, propuse în tratamentul hepatitei medicamentoase, nu și-au dovedit eficacitatea, așa încît nu există prea multă rațiune pentru utilizarea lor sistematică, deoarece activitatea bolii cedează rapid, odată cu întreruperea medicamentului în cauză. Totuși, în cazurile în care hepatita se menține peste 15 zile după oprirea medicamentului nociv, se recomandă administrarea corticosteroizilor de sinteză. De asemenea, corticoterapia, în cură scurtă și doze mari, poate fi utilizată în hepatita acută fulminantă, uneori cu rezultate bune.

Concluzii

1. Frecvența suferințelor hepatice produse de medicamente este în creștere în ultimul deceniu. Din totalul reacțiilor adverse medicamentoase, 8—10% comportă afectarea ficatului, leziunile hepatice produse de medicamente ocupă 5% din toate bolile hepatobiliare și aproximativ 10% din cazurile de hepatită au etiologie medicamentoasă.

2. Ficatul are rol esențial în metabolizarea medicamentelor. Celula hepatică este dotată cu mecanisme de protecție. Efectele toxice apar atunci cînd capacitatea endogenă de apărare este depășită.

3. Hepatotoxicitatea intrinsecă sau previzibilă (tip I) este forma cea mai bine cunoscută și se definește prin acțiune toxică constantă și dependentă de doză.

4. Hepatotoxicitatea imunoalergică sau imprevizibilă (tip II) se caracterizează prin prezența semnelor de hipersensibilitate, în care leziunile hepatice apar numai la o proporție mică de bolnavi și nu sînt dependente de doza administrată.

5. Leziunile hepatice produse de medicamente sînt deosebit de variate și includ necroza hepatocelulară, colestaza, granuloamele hepatice, fibroza perisinusoidală, steatoza, leziunile pseudoalcoolice, leziunile vasculare și tumorile hepatice.

6. Diagnosticul hepatopatiilor medicamentoase este greu de stabilit, deoarece, pînă în prezent, nu avem criterii clinice, biologice și histologice patognomonice. Totuși, ele pot evoca posibilitatea cauzei medicamentoase și pot constitui un sprijin important pentru stabilirea diagnosticului corect.

7. Hepatitele medicamentoase pot fi acute sau cronice. În cadrul formelor acute, distingem hepatita citolitică, hepatita colestatică și hepatita mixtă.

8. Hepatitele medicamentoase realizează tablouri clinice și biologice multiple, în general asemănătoare cu cele ale hepatitelor virale. În cele mai multe cazuri, prognosticul este bun și evoluția favorabilă.

9. Hepatita cronică survine după administrarea prelungită a unor medicamente cu acțiune toxică. Manifestările clinice și biologice nu sînt caracteristice. Evoluția spre ciroză este posibilă.

10. Tratamentul hepatitelor medicamentoase se bazează pe întreruperea medicamentului în cauză. De obicei, după îndepărtarea agentului nociv, rezoluția bolii are loc în una pînă la două săptămîni.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. BABANY G., PESSAYRE D. — Gastroentérol. Clin. Biol., 1984, 8, 523—529.
2. CALMUS J. — Thérapie, 1984, 39, 477—485.
3. DANGOUMAN J., EVREUX J.C. și colab. — Thérapie, 1978, 33, 373—381.
4. FARRELL G.G. și colab. — Lancet, 1975, 1, 685—688.
5. FARRELL G.G. — Med. J. Aust., 1986, 145, 600—604.
6. GOLDFARB G., BENHAMON J.P. — Gastroentérol. Clin. Biol., 1979, 3, 465—472.
7. HOMBERG J.C., STELLY N. și colab. — Clin. Exp. Immunol., 1982, 47, 93—102.
8. HOMBERG J.C., ANDRÉ C. și colab. — Clin. Exp. Immunol., 1984, 55, 703—712.
9. HOSTETLER K.Y., REASOR M.J. și colab. — Circulation, 1984, 70 (supl. 2), 240.
10. INTERNATIONAL GROUP — Lancet, 1974, 1, 854—857.
11. ISHAK K.G. — Semin. Liver Dis., 1981, 1, 116—128.
12. KAPLOWITZ N. și colab. — Ann. Intern. Med., 1986, 104, 826—839.
13. LUDWIG J., AXELSEN R. — Dig. Dis. Sci., 1983, 28, 651—656.
14. McMASTER K.E., HENNIGAR G.P. — Lab. Invest., 1981, 44, 61—73.
15. MENARD D.B., GISSELBRECHT C. și colab. — Gastroenterology, 1980, 78, 142—164.
16. OANCEA R. — Hepatita medicamentoasă, Lucrare prezentată la Simpozionul de „Patologie iatrogenă", I.M.F. București, 2.XII.1987.
17. OANCEA R. — Med. Internă (Buc.), 1988, 40, 395—406.
18. OANCEA R. — Med. Internă (Buc.), 1988, 41, 1—13.
19. OANCEA R. — Med. Internă (Buc.), 1988, 40, 345—358.
20. OANCEA R. — Viața Med., 1989 (în curs de publicare).
21. PĂUN R. — Ficatul și medicamentele, în: Tratat de Medicină Internă, Bolile aparatului digestiv, partea a II-a, Păun R. (red.), p. 508—518, Edit. Medicală, București, 1986.
22. PESSAYRE D., BICHARA M. și colab. — Gastroenterology, 1979, 76, 170—177.
23. PESSAYRE D., BENHAMOU J.P. — Gastroentérol. Clin. Biol., 1981, 5, 560—563.
24. PESSAYRE D., LARREY D. și colab. — Sem. Hôp. (Paris), 1985, 61, 2 049—2 071.
25. PIROTTE J. — Rev. Méd. Liège, 1986, 41, 414—419.
26. POWELL-JACKSON P.R., TREDGER J.M. și colab. — Gut, 1984, 25, 673—681.
27. ROOKS J.B., ORY H.W. și colab. — J. Am. Med. Assoc., 1979, 242, 645—648.
28. SEEF L.B. — Sem. Liver Dis., 1981, 1, 104—115.
29. SHERLOCK S. — Gut, 1979, 20, 634—648.
30. SIMON J.B., MANLEY P.N. și colab. — New Engl. J. Med., 1984, 311, 167—172.
31. SOMOGYI A., ROLAN P. — Med. J. Aust., 1986, 145, 284—289.
32. TRIAS R. și colab. — Lancet, 1978, 1, 821—826.
33. WELSH K.I., BATCHELOR J.R. — HLA and drug reaction, în: Drug reactions and the liver, p. 111—114, Pitman Medical Publishing, Londra, 1981.
34. ZAFRANI E.S., PINAUDEAU J. și colab. — Arch. Intern. Med., 1983, 143, 495—501.
35. ZIMMERMAN H.J. — Sem. Liver Dis., 1981, 1, 93—103.
36. * * * — C.S.M. update, Br. Med. J., 1985, 291, 46.

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL ENCEFALOPATIEI HEPATICE

R. OANCEA

Encefalopatia hepatică poate fi definită ca un sindrom neuropsihic, caracterizat prin tulburări ale capacității intelectuale, ale personalității și stării de conștiență și prin prezența unor variate semne neurologice. De obicei, encefalopatia hepatică este secundară unei insuficiențe hepatice acute sau cronice avansate, cu sau fără șunt portosistemic, spontan sau indus chirurgical. Legătura precisă dintre sindromul neuropsihic și afectarea funcției hepatice continuă să fie necunoscută, în pofida volumului mare de cercetări efectuate în acest domeniu și pare să țină de imposibilitatea ficatului lezat de a îndepărta unele substanțe toxice produse endogen, și, posibil, de origine intestinală.

Tulburările neuropsihice de cauză hepatică sînt cunoscute de foarte multă vreme, purtînd de-a lungul anilor denumiri destul de variate. Totuși, denumirea de encefalopatie hepatică corespunde cel mai bine spectrului întins al acestor tulburări. Encefalopatia hepatică (EH) include mai multe forme clinice, dintre care cea mai frecventă este EH cronică, forma obișnuită, urmată de EH acută și de alte trei forme mult mai rare, și anume: EH prin degenerescență hepatocerebrală cronică, EH prin șunturi portosistemice intrahepatice congenitale, EH prin hiperamoniemie congenitală (tabelul LIX) (33).

TABELUL LIX

Clasificarea encefalopatiilor cronice

	Denumiri similare
1. Encefalopatia hepatică cronică	*a)* Encefalopatia portosistemică *b)* Encefalopatia portocavă
2. Encefalopatia hepatică acută	*a)* Insuficiența hepatică fulminantă *b)* Atrofia galbenă acută a ficatului
3. Encefalopatia hepatică prin degenerescență hepatocerebrală cronică non-wilsoniană	*a)* Encefalomielopatia portosistemică
4. Encefalopatia hepatică prin șunturi portosistemice intrahepatice congenitale	*a)* Encefalopatia portosistemică prin șunturi intrahepatice congenitale
5. Encefalopatia hepatică prin hiperamoniemie congenitală	*a)* Encefalopatia hepatică prin anomalii congenitale ale metabolismului amoniului *b)* Encefalopatia hepatică prin anomalii congenitale ale enzimelor ciclului ureei

Scanned with OKEN Scanner

Encefalopatia hepatică cronică, forma obișnuită, are debutul insidios, survine ca o complicație a cirozei hepatice și adeseori apare în puseuri, ce sînt declanșate de factori multipli de agravare (hemoragie, infecție, tulburări hidroelectrolitice etc.). Puseurile de EH sînt de intensitate variabilă, de obicei reversibile, dar pot recidiva. Denumirea de encefalopatie portosistemică sau encefalopatie portocavă subliniază mecanismul de producere a bolii, în care derivația extrahepatică a sîngelui portal are un rol important (45).

Encefalopatia hepatică acută sau insuficiența hepatică fulminantă (IHF) este consecința unei necroze masive a parenchimului hepatic, motiv pentru care poartă numele de atrofie galbenă acută a ficatului. Boala are debut rapid, cu evoluție fulminantă și adeseori este fatală, fiind reversibilă în 20—40% din cazuri (4, 40). Cauza cea mai frecventă a bolii este hepatita acută virală, dar poate fi și de natură toxică sau medicamentoasă. De obicei, survine la un bolnav fără boală hepatică cronică preexistentă, dar o putem întîlni și în ciroza hepatică severă, cînd encefalopatia constituie o complicație terminală.

Encefalopatia hepatică prin degenerescență hepatocerebrală cronică non-wilsoniană se caracterizează prin leziuni organice și ireversibile ale sistemului nervos central. Tabloul clinic include, pe lîngă tulburările encefalice (deteriorare intelectuală pînă la demență, sindrom cerebelos, mișcări anormale, dizartrie) și leziuni medulare, cu paraplegie spastică. Boala este cîștigată și apare în cadrul cirozei hepatice, deși funcția hepatică poate să nu fie prea mult alterată. Totuși, în cele mai multe cazuri, șuntarea sîngelui portal este mare. Tratamentul poate duce la o ameliorare a sindromului neuropsihic, dar simtomele bolii se mențin, sînt permanente și pot progresa. Degenerescența hepatocerebrală se aseamănă cu boala Wilson, însă nu are componentă familială, iar metabolismul cuprului este normal (21, 44). EH prin degenerescență hepatocerebrală cronică este rară și patogenia ei este puțin cunoscută. Rolul derivațiilor venoase portosistemice este mare, fie că sînt spontane sau chirurgicale.

Encefalopatia hepatică prin șunturi portosistemice intrahepatice congenitale, boală foarte rar întîlnită, este consecința anastomozelor intrahepatice congenitale dintre ramurile venei porte și venele hepatice (34, 35). Derivația sîngelui portal în venele hepatice este mare și, de obicei, nu există boală cronică hepatică de bază.

Encefalopatia hepatică prin hiperamoniemie congenitală apare la copii cu anomalii moștenite ale metabolismului amoniului (19). Boala este foarte rară și este produsă de un deficit înnăscut al enzimelor ciclului ureei, de tulburări ale metabolismului ornitinei și lizinei, precum și de erori ale catabolismului aminoacizilor ramificați (AAR) de origine familială. Manifestările clinice sînt similare cu cele din alte boli cu hiperamoniemie.

Patogenia encefalopatiei hepatice, pînă în prezent, nu este pe deplin elucidată. În ultimul timp au fost propuse cîteva ipoteze noi, cum este cea a neurotransmiterii false, dar ele nu și-au găsit confirmarea, așa încît mecanismele cerebrale de bază ale bolii rămîn nedeterminate (19, 24). Totuși, incapacitatea ficatului de a detoxifia unele substanțe nocive, în principal de origine intestinală, fie prin deficit metabolic hepatic, fie prin șunt portosistemic, par să aibă un rol esențial. EH este o tulburare metabolică cerebrală, cauzată de

Scanned with OKEN Scanner

unele substanțe cu efecte toxice la nivelul encefalului. Studiile elaborate în ultimele două decenii s-au axat, în majoritatea lor, pe identificarea toxinei răspunzătoare de EH. Pe lîngă amoniu, cunoscut de mai multă vreme, au fost incriminați mercaptanii, triptofanul, acizii grași cu lanțuri scurte, neurotransmițătorii slabi, concentrațiile sanguine crescute de aminoacizi aromatici, acidul gamma-aminobutiric (GABA), octapamina și alți factori metabolici, dar nici unul nu poate explica pe deplin apariția EH (17). De aici, concluzia că EH este o boală multifactorială, în care sindromul neuropsihic este cauzat de efectele combinate ale unor diverse substanțe toxice cerebrale, a căror contribuție, la fiecare bolnav în parte, ar putea să fie diferită. Se impune, totuși, subliniera că, în pofida incertitudinilor, amoniul rămîne factorul toxic cel mai important, deoarece tratamentul antiamoniu s-a dovedit util în cele mai multe cazuri de EH (13).

Tratamentul encefalopatiei hepatice constituie una din cele mai dificile probleme medicale actuale. Recent au fost înregistrate unele progrese terapeutice; care se impun a fi analizate în detaliu și există speranța unor metode noi de tratament în acest capitol dificil de hepatologie. Credem că, pe viitor, măsuri terapeutice cu adevărat specifice vor fi posibile numai dacă patogenia EH va fi mai bine clarificată.

În general, este cunoscut că boala netratată are o evoluție progresivă și că cele mai multe cazuri de EH se ameliorează remarcabil prin terapia actuală, cel puțin pentru o perioadă de timp. Baza rațională a terapiei EH continuă să fie diagnosticul precoce, evitarea și îndepărtarea factorilor de agravare și adaptarea tratamentului la condițiile existente pentru fiecare bolnav în parte. Oricum, bolnavii cu EH vor continua să reprezinte o problemă de tratament greu de rezolvat pentru următorii ani (33).

Tratamentul encefalopatiei hepatice cronice (encefalopatia portosistemică — EPS)

Prima măsură în tratamentul EH la un bolnav cu o ciroză hepatică este *decelarea și îndepărtarea cauzelor declanșante*. Adeseori, în EPS găsim un factor bine stabilit de agravare și recunoașterea lui promptă constituie un pas inițial hotărîtor al tratamentului, întrucît, în cele mai multe cazuri, ameliorarea clinică evidentă este obținută prin simpla eliminare a factorului de agravare (18, 20, 24, 45).

Factorii precipitanți care induc cel mai frecvent EH sînt trecuți în tabelul LX. Importanța lor este deosebită în practică și cercetarea lor atentă este obligatorie pentru fiecare caz în parte. Dacă, după investigarea riguroasă a bolnavului, nu găsim un factor de agravare, este foarte probabil de vină stadiul avansat al cirozei hepatice și, în astfel de situații, prognosticul este mai rezervat, iar posibilitățile de tratament mai limitate.

— *Hemoragia digestivă* este o cauză declanșantă frecventă a EH și trebuie căutată cu mare grijă la bolnavul cirotic cu sindrom neuropsihic. Pierderea de sînge în tubul digestiv crește mult încărcătura azotată și, deci, formarea de amoniu și aminoacizi. Hipovolemia și hipoxia agravează funcțiile hepatică, renală și cerebrală. Reducerea perfuziei renale crește reabsorbția ureei tubulare și a azotului ureic sanguin, a cărui eliminare în tubul digestiv amplifică

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LX

Cauzele declanşante ale encefalopatiei hepatice

1. Hemoragia digestivă
2. Regimul hiperprotidic
3. Terapia diuretică
4. Tratamentul cu sedative, tranchilizante, hipnotice şi analgezice
5. Infecţia
6. Constipaţia
7. Tulburări acidobazice şi electrolitice (hipokaliemia, alcaloza metabolică, acidoza tubulară renală)
8. Insuficienţa renală
9. Hipoglicemia
10. Hematomul subdural, meningita, boala Wernicke-Korsakov
11. Intervenţia chirurgicală

substratul producţiei de amoniu. La intoxicaţia amoniacală contribuie şi amoniul prezent în sîngele conservat, administrat bolnavilor cu hemoragie digestivă (18).

— *Regimul hiperprotidic* este adeseori incriminat în declanşarea EH. Proteinele ingerate constituie un substrat pentru producţia de amoniu şi a altor toxine azotate din tubul digestiv. Reducerea proteinelor alimentare, mai ales a celor care conţin aminoacizi aromatici şi sulfataţi, constituie unul din aspectele importante ale tratamentului.

— Utilizarea nejudicioasă a *diureticelor* poate induce EH mai ales prin hipovolemie, hipokaliemie şi alcaloză hipokaliemică, care creşte producţia renală de amoniu. Evitarea diureticelor, în special a tiazidelor şi altor diuretice eliminatoare de potasiu, precum şi corectarea volumului plasmatic şi a deficitului de potasiu sînt primele măsuri pe care le avem în vedere.

— Multe cazuri de EH sînt consecinţa *abuzului de sedative, tranchilizante, hipnotice şi analgezice* frecvent prescrise, mai ales în caz de insomnie şi anxietate. Inducerea EH este legată atît de afectarea metabolismului hepatic, ce duce la concentraţii sanguine prelungite, cît şi de sensibilitatea cerebrală crescută faţă de aceste droguri. Evident, episoadele de EH pot fi evitate prin administrarea judicioasă a medicamentelor respective la bolnavul cirotic.

— *Infecţia* constituie, de asemenea, o cauză des întîlnită ce determină apariţia EH. În condiţii de febră, deshidratarea şi creşterea catabolismului proteinelor şi aminoacizilor amplifică încărcătura azotată şi producţia de amoniu. Bolnavii cirotici sînt predispuşi în mod deosebit la multe infecţii bacteriene, cum este peritonita bacteriană spontană ş.a., care trebuie diagnosticate şi tratate din timp.

— *Constipaţia* favorizează creşterea producţiei şi absorbţiei de amoniu şi altor derivaţi azotaţi toxici datorită prelungirii timpului de contact dintre bacterii şi substanţe azotate din intestin. Mai rar, din cauza efortului mare şi prelungit de defecaţie, se poate declanşa hemoragia prin ruptură de varice esofagiene. Se impune utilizarea profilactică a laxativelor.

— *Tulburările echilibrului acidobazic şi hidroelectrolitic*, induse mai ales de terapia diuretică, sînt des incriminate ca factori cauzali ai EH. *Hipokaliemia, alcaloza metabolică şi acidoza tubulară renală* cresc concentraţiile de amoniu venos renal. În plus, alcaloza hipokaliemică favorizează difuzarea amoniului prin bariera hematoencefalică.

— *Insuficiența renală* la bolnavul cu ciroză și ascită poate fi spontană sau, mai des, survine în urma hipovolemiei produse de hemoragia digestivă, paracenteză sau diureză excesivă. Creșterea azotului ureic sanguin accentuează circulația enterohepatică a ureei și, în consecință, producția de amoniu intestinal (31).

— *Hipoglicemia* crește toxicitatea amoniului sau poate produce, singură, tulburări neuropsihice (23).

— *Hematomul subdural, meningita și boala Wernicke-Korsakov* pot constitui cauze declanșante ale EH și trebuie avute în vedere mai ales cînd nu pot fi găsiți alți factori inductori ai stării comatoase (24).

— *Intervenția chirurgicală* se înscrie ca un factor obișnuit de producere a EH la bolnavul cirotic.

Tratamentul actual al encefalopatiei hepatice cronice (sau encefalopatiei portosistemice) include unele măsuri bine stabilite, cum sînt: înlăturarea cauzelor declanșante, regimul hipoprotidic, antibioticele orale, lactuloza, asigurarea calorică și nutrițională, precum și aspectele mai recente ale terapiei ce cuprind: tratamentul bazat pe teoria neurotransmiterii cerebrale, regimul cu proteine vegetale, perfuzii cu aminoacizi speciali, ketoanalogii aminoacizilor esențiali ș.a. Evident, lucrarea va aborda aspectele actuale ale tratamentului EH și se va axa pe progresele terapeutice ce s-au realizat în ultimii 10 ani (tabelul LXI) (33).

TABELUL LXI

Tratamentul encefalopatiei hepatice cronice (encefalopatia portosistemică)

1. *Tratamentul cauzelor declanșante ale encefalopatiei cronice*
2. *Reducerea substanțelor azotate din tractul gastrointestinal*
   - *a)* Restricția proteinelor alimentare
   - *b)* Tratamentul hemoragiei digestive
   - *c)* Lactuloza, lactitolul, lactoza
   - *d)* Antibioticele, metronidazolul
   - *e)* Clisma evacuatoare, purgativele
3. *Tratamentul bazal pe teoria neurotransmiterii cerebrale*
   - *a)* Levodopa
   - *b)* Bromeriptina
   - *c)* Perfuzii cu aminoacizi modificați
   - *d)* Ketoanalogi ai aminoacizilor esențiali
   - *e)* Tehnici de epurație sanguină
4. *Alte măsuri terapeutice*
   - *a)* Colonizarea cu lactobacili
   - *b)* Inhibiția ureazei bacteriene
   - *c)* Tratamentul cu acid glutamic și arginină
   - *d)* Excluderea colonului

Tratamentul cauzelor ce pot induce sau înrăutăți temporar EH se înscrie ca terapie inițială și de mare utilitate practică.

Diureticele vor fi întrerupte pînă trece episodul de EH și, în același timp, va fi refăcut volumul plasmatic și corectat deficitul potasic. Vom avea în vedere mai ales tiazidele sau alte diuretice eliminatoare de K^+, dar nu vom uita că EH poate fi agravată de toate diureticele, atunci cînd diureza provocată este excesivă (peste 2 000 ml/24 de ore). Oricum, la nici un bolnav cu EH nu vom administra diuretice.

Scanned with OKEN Scanner

Sedativele, tranchilizantele, hipnoticele și *analgezicele* au efect neuroinhibitor și pot induce EH la bolnavii cirotici, care, de obicei, au sensibilitate crescută față de aceste droguri. Adeseori cauza apariției EH o găsim în foaia de observație și întreruperea medicamentelor inductoare se impune. Morfina, metadona (Sintalgon), trimetadiona (Trepal), petidina (Mialgin), codeina, pentazocinul (Fortral), clorpromazina sînt metabolizate de către ficat, au efecte sedative prelungite și induc EH, motiv pentru care vor fi evitate. Greșit se consideră clorhidratul, paraldehida și glutetimidul (Noxyron) ca medicamente bine tolerate. Cea mai mare parte a acestora este metabolizată de ficat, așa încît vor fi utilizate cu multă grijă în ciroza hepatică.

Barbituricele și benzodiazepinele pot declanșa EH la cirotici. Inițial, barbituricele cu acțiune prelungită (fenobarbital, barbital) au fost propuse ca sedative în ciroza hepatică datorită excreției parțiale prin rinichi (aproximativ 30%). Ulterior, s-a pus în evidență eliminarea moderat crescută a fenobarbitalului la cirotici și excreția urinară mai mică a metaboliților fenobarbitalului, care sînt conjugați în ficat. Barbituricele cu acțiune scurtă (pentobarbital, amilobarbital) sînt metabolizate exclusiv în ficat și toxicitatea lor este mai mare în ciroza hepatică cu hipoalbuminemie. Dintre benzodiazepine, cel mai bine tolerat este *oxazepamul*, care nu este metabolizat de ficat, se excretă prin rinichi, fiind lipsit de pericol la bolnavul cirotic. Se vor administra 30—50 mg/24 de ore. Clordiazepoxidul (Napoton, Librium), ca și diazepamul (Valium) nu vor fi utilizate, întrucît sînt metabolizate de către ficat, iar timpul lor de înjumătățire este prelungit la cirotici (de două ori mai mare). Trebuie subliniat că episodul de EH poate fi moderat și că nu în toate cazurile sînt necesare sedative. Dacă trebuie administrat un sedativ, atunci este de preferat oxazepamul, asociat eventual cu fenobarbital.

Infecțiile apar cu mare ușurință la bolnavii cirotici, mai ales peritonita, pneumonia și cele favorizate de cateterul i.v. sau urinar. Infecțiile pot fi latente, adeseori greu de recunoscut, trebuie să fie diagnosticate rapid și tratate viguros.

Tulburările electrolitice și acidobazice, cum sînt hipokaliemia și alcaloza metabolică, necesită terapie adecvată, iar azotemia extrarenală va fi tratată prin hidratare corespunzătoare, corectarea hipovolemiei și întreruperea diureticelor (31.)

De asemenea, vom combate constipația, hipoglicemia, iar intervenția chirurgicală va fi efectuată doar în condiții de mare necesitate.

Reducerea substanțelor azotate din tubul digestiv se realizează în principal prin restricția proteinelor alimentare, prin eliminarea substratului azotat din intestin și prin tratament cu antibiotice. Principiul acestor măsuri este de a diminua absorbția intestinală a amoniului și a altor substanțe azotate. Amoniul din organism provine din tractul gastrointestinal, rinichi și mușchi. În mod normal, tubul digestiv absoarbe aproximativ 4 g de amoniu zilnic, predominant din colon și într-un grad mult mai mic din stomac, jejun și ileon. Cea mai mare parte a amoniului provine din hidroliza intestinală a ureei de către urează, aproape exclusiv de origine bacteriană. Cantitatea de amoniu generată de către dezaminarea bacteriană a aminoacizilor din colon este mult mai mică. Circulația enterohepatică a ureei este bine cunoscută. Aproximativ 25% din ureea formată în ficat este eliminată în intestin și hidrolizată, din nou, în amoniu la nivelul colonului (20).

Scanned with OKEN Scanner

a) Restricția proteinelor alimentare este una din cele mai importante măsuri din tratamentul EH. Inițial, pentru primele 3 zile, ingestia proteică este oprită complet, după care reluăm alimentația orală cu proteine în doză de 10 g/zi, doză ce va fi crescută treptat la 20 g/zi și apoi la 30—40 g proteine/24 de ore, de obicei la interval de 3—5 zile, în raport cu toleranța bolnavului. După trecerea episodului de EH poate fi reluată dieta cu 60—80 g proteine/zi. Regimul sărac în proteine este o măsură dietetică, logică și eficace, dar va fi menținută pe o perioadă scurtă de timp. Nu se recomandă restricția proteică de lungă durată, pentru a evita creșterea catabolismului proteic și agravarea depleției proteice. În același timp, administrăm bolnavului 1 500—2 000 cal sub formă de hidrocarbonate prin alimentație orală sau perfuzie i.v. cu glucoză 10%, pentru minimalizarea catabolismului proteic endogen.

Pe lîngă cantitate, calitatea sau sursa proteinelor alimentare este importantă în tratamentul EH. Nu toate proteinele sînt la fel de toxice. *Proteinele vegetale* sînt cel mai puțin toxice, în vreme ce proteinele din lapte și brînzeturi sînt tolerate mai bine decît cantități echivalente de proteine din carne. Proteinele vegetale generează mai puțin amoniu, pentru că ele conțin cantități mai mici de metionină și aminoacizi aromatici (fenilalanină, tirozină, triptofan). De asemenea, conținutul crescut în fibre al dietei vegetale modifică favorabil metabolismul azotat bacterian (44).

Restricția proteică nu poate fi menținută multă vreme, din cauza hipercatabolismului proteic endogen. Pe de altă parte, adeseori, 60—80 g proteine/zi favorizează reinstalarea sindromului neuropsihic. Avînd în vedere că dieta cu proteine vegetale ameliorează semnificativ EH, în astfel de situații administrăm bolnavului un regim alimentar în care proteinele vegetale să constituie 60—70 % din ingestia totală de proteine (43).

La bolnavii grav sau comatoși, cînd nu este posibilă alimentația orală sau nazogastrică pe tub, se impune alimentarea i.v. a bolnavului. La perfuzia i.v. de glucoză 10% adăugăm aminoacizi esențiali, aproximativ 3—6 g, și vitamine. Pentru prevenirea degradării majore a proteinelor endogene, trebuie să asigurăm bolnavului cel puțin 1 600 cal/24 de ore.

b) Tratamentul hemoragiei digestive include, în principal, oprirea sîngerării, restabilirea volemiei și aspirarea conținutului gastric sau evacuarea colonului, în scopul reducerii producției de amoniu și a altor substanțe azotate. Hemoragia prin varice esogastrice rămîne o problemă majoră la bolnavul cirotic, dar și alte cauze trebuie avute în vedere (gastrita erozivă, ulcerul gastric sau duodenal ș.a.).

Evacuarea conținutului gastric, cu ajutorul unei sonde gastrice (tip Salem), poate fi utilizată inițial. Se va efectua spălătură cu apă rece (cu gheață), intermitent sau continuu, cu presiune de aspirație moderată (0,3—0,5 mW/s).

Tamponamentul esocardial cu ajutorul unei sonde cu balonaș — fie de tip Sengstaken-Blackmore (mai veche), fie sonda Linton-Nachals (mai recent introdusă) — continuă să fie utilizată pentru oprirea hemoragiei. Atunci cînd sonda este corect instalată, exercităm tracțiunea cu ajutorul unui scripete și menținem compresiunea aproximativ 12 ore, după care încercăm să o suprimăm. Nu umflăm balonașul esofagian decît dacă tracțiunea asupra balonașului gastric nu oprește sîngerarea. În general, rezultatele sînt apreciate ca fiind bune. Recidivele sînt posibile și frecvente (30—60%), dar se poate obține o hemostază temporară, ce ne permite să cîștigăm timp în vederea unui tratament mai complex (32).

Scanned with OKEN Scanner

Vasopresina (pitresina) se administrează i.v., inițial 20 u, în 20 min, apoi perfuzie i.v. lentă, 0,3 u/min, timp de 30—60 min.

Glipresina, introdusă mai recent, este mai bine tolerată, are o durată mai lungă de acțiune și este mai eficace. Se administrează în doze de 0,2 mg la 4 ore, în perfuzie i.v., obținîndu-se rezultate mai bune, mai ales în combinație cu sonda de compresiune (25).

Scleroza endoscopică a varicelor esofagiene a dat rezultate încurajatoare, folosită fie singură, fie în combinație cu vasopresina și sonda de compresiune (39).

Restabilirea volumului sanguin se face prin transfuzii de sînge integral, dacă se poate proaspăt, întrucît sîngele conservat peste 24 de ore conține mult amoniu. Se impune menținerea hematocritului la cel puțin 30%.

Lavajul intestinal îl folosim pentru eliminarea sîngelui din tubul digestiv. Spălătura intestinală se face cu ajutorul unei soluții ce conține manitol 20 g/l, la care adăugăm NaCl 1 g și KCl 1 g. Se administrează pe sonda gastrică 2—4 l din această soluție, la interval de 3—4 ore. Pentru stimularea motilității intestinale, se injectează i.m. 1—2 fiole de metoclopramidă (5). Riscul de sîngerare în continuare poate fi redus prin completarea tratamentului cu cimetidină (Tagamet) sau ranitidină (Zantac), de preferat în administrare i.v. Dacă prin tratament medical, individualizat și corect aplicat, nu poate fi oprită hemoragia digestivă în 24—36 de ore, atunci se impune să luăm în discuție posibilitatea intervenției chirurgicale (32).

c) Lactuloza continuă să fie utilizată în tratamentul EH, întrucît eficiența ei a fost amplu demonstrată, deși mecanismul ei de acțiune nu a fost elucidat în întregime (6). Lactuloza este un dizaharid sintetic, compus din molecule de galactoză și fructoză, care nu este metabolizat sau absorbit în intestinul subțire, dar este hidrolizat de acțiunea bacteriilor din colon în acizi organici, în principal acid lactic și acid acetic. Acești acizi scad pH-ul mediului intestinal și au efecte laxative prin acțiunea lor osmotică. Scăderea pH-ului luminal este mecanismul principal prin care lactuloza diminuează absorbția amoniului din colon. Se presupune că fecalele acidifiate captează amoniul din intestin, favorizînd excreția sa în scaun.

Lactuloza se administrează oral, în doză de 50—150 ml/zi, în cantități fracționate, doza totală fiind adaptată pentru a produce două scaune moi zilnic, cu pH de aproximativ 5,5. Tratamentul începe prin administrarea a 15 ml, de 3 ori pe zi, după care modificările dozei se bazează pe răspunsul individual la acțiunea laxativă a medicamentului. Doza obișnuită de întreținere este de 30 ml/zi. La nevoie, lactuloza poate fi administrată pe sonda gastrică, 50—150 ml/zi, sau pe sonda rectală în doză de 150—200 ml, dizolvata în 500 ml apă.

Efectele adverse ale lactulozei, în general ușoare și rare, constau din greață, anorexie, balonare, dureri abdominale și vărsături. Doze mari de lactuloză, necorespunzătoare, provoacă diaree severă, deshidratare, hipernatremie și, în cazuri grave, hipovolemie și retenție azotată. Asocierea lactulozei cu neomicină poate fi avută în vedere, ținînd cont de acțiunea sinergică a celor două medicamente la cei mai mulți bolnavi, cu toate că metabolismul bacterian este necesar pentru eficacitatea terapeutică a lactulozei. În caz de tulburări auditive sau suferință renală și atunci cînd este necesară terapia de lungă durată, lactuloza titrată la o doză ce produce două scaune acide pe zi este medicamentul de elecție.

Scanned with OKEN Scanner

Lactitolul (beta-galactozid sorbitol), derivat semisintetic al lactozei, este un dizaharid din a doua generație, care nu este absorbit și nici metabolizat în intestinul subțire, dar este hidrolizat de către bacteriile din colon. Experiența de pînă acum arată că lactitolul este mai bine tolerat și mai eficace decît lactuloza, fiind o alternativă de preferat la bolnavii cu EH (2, 29).

Lactoza are efecte comparabile cu cele ale lactulozei la bolnavii cu deficit de lactază (42). La cei fără deficit de lactază, poate fi administrată prin lavaj intestinal sau sub formă de clismă cu lactoză în cazurile în care terapia orală este contraindicată sau greu de utilizat.

Sorbitolul, care, de asemenea, produce purgație, are efecte favorabile, ce pot fi comparate cu cele ale lactulozei.

d) Antibioticul cel mai des folosit este *neomicina*, antibiotic cu spectru larg și absorbție redusă, ce acționează prin inhibiția florei bacteriene ureolitice și proteolitice din lumenul colonului, reducînd, astfel, producția de amoniu și, probabil, și a altor toxine cerebrale.

Neomicina se administrează oral sau pe sondă gastrică, în doză de 2—4 g/zi, sau sub formă de soluție 1% din care administrăm 100 ml prin clismă, la interval de 8—12 ore. Indiferent de calea orală sau rectală, 1—3% din neomicina administrată se absoarbe și este rapid excretată în urină, unde realizează ușor concentrații de 10 μg/ml, care sînt bactericide pentru cele mai multe bacterii patogene urinare. Neomicina administrată rectal comportă același grad de toxicitate ca medicația orală.

Efectele adverse ale neomicinei sînt semnificative și includ, în mod principal, nefrotoxicitatea, ototoxicitatea, malabsorbția intesinală și enterocolita stafilococică. Administrarea neomicinei este contraindicată în boli renale și tulburări auditive. Frecvența complicațiilor poate fi mult redusă, atunci cînd, în administrarea de lungă durată a medicamentului, nu se depășește doza de 2 g/24 de ore.

În caz de tulpini rezistente la neomicină (Klebsiella, Proteus), putem administra ampicilină, tetraciclină, kanamicină sau sulfamide.

Dintre aceste medicamente, mai des folosită este *ampicilina*, oral sau parenteral, care diminuează concentrația de amoniu din tubul digestiv. Rezultatele au fost comparate cu reducerea produsă de neomicină (30).

Metronidazolul, medicament antibacterian, recent propus în tratamentul EH, are acțiune asupra anaerobilor gramnegativi, care contribuie semnificativ la producția intestinală de amoniu. Rezultatele obținute sînt comparabile cu cele ale neomicinei (28). Metronidazolul se administrează în doză de 750 mg—1 g/zi (3—4 tablete a 250 mg), în cure de 7—10 zile. Poate fi asociat cu neomicina.

e) Clismele evacuatoare și purgativele rămîn, în continuare, un tratament eficace și rațional, mai ales în cazurile în care constipația, ingestia mare de proteine și sîngerarea digestivă favorizează instalarea EH. Evacuarea riguroasă a intestinului este esențială pentru îndepărtarea cantității mari de material azotat intraluminal. Se impune evacuarea rapidă, atît a intestinului gros, cît și a celui subțire, prin clisme repetate și purgative, cum sînt dioctilsulfosuccinatul de sodiu (Sintolax), sulfatul de magneziu și *magnezia usta*, care pot fi administrate oral sau prin sondă nazogastrică. Totuși, în terapia de lungă durată, laxativele singure au eficacitate mai redusă.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul bazat pe teoria neurotransmiterii cerebrale include terapia cu levodopa și bromcriptină, perfuzii cu aminoacizi modificați și tehnicile de epurație.

Teoria neurotransmiterii false, introdusă în anul 1971 de Fischer și Baldessarini (12), presupune alterarea transmiterii sinaptice cerebrale. În mod normal, mediatorii fiziologici ai creierului sînt dopamina și noradrenalina, care provin din decarboxilarea aminoacizilor aromați (fenilalanina, tirozina). Diminuarea neurotransmițătorilor normali și acumularea intracerebrală a neurotransmițătorilor falși ar putea interveni în transmiterea sinaptică și apariția EH. Potrivit acestei teorii, instalarea EH este consecința înlocuirii catecholaminelor la nivelul sinapselor cerebrale cu neurotransmițători falși, ceea ce duce la perturbarea accentuată a neurotransmiterii cerebrale. Dintre neurotransmițătorii falși, mai des incriminați sînt octapamina și acidul gamma-aminobutiric (GABA).

Octapamina, formată prin acțiunea bacteriană din colon, are o moleculă apropiată de a dopaminei și noradrenalinei și, din această cauză, ar putea acționa ca fals neurotransmițător la nivel cerebral, atunci cînd nu mai este inactivată, din cauza alterării funcției hepatice.

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) este principalul inhibitor al neurotransmiterii cerebrale și pare să îndeplinească cel mai bine condițiile de apariție a EH (38). GABA este un aminoacid produs în colon prin acțiunea florei bacteriene și, în mod normal, este detoxifiat de către transaminaza gamma-aminobutirică acidă din ficat. Activitatea serică GABA este crescută în EH și experimental, la animale, GABA poate produce comă asemănătoare cu EH (11).

a) Levodopa este un precursor fiziologic al neurotransmițătorilor normali (dopamina și noradrenalina) și acționează prin creșterea concentrației cerebrale de norepinefrină și dopamină și prin dislocarea neurotransmițătorilor falși, ameliorînd, astfel, transmiterea sinaptică.

L-dopa se administrează în doze de 750—1 000 mg/zi, iar posologia poate fi progresiv crescută, la fiecare 2—3 zile, pînă la doza totală de 2—4 g/24 de ore. De obicei, se folosește calea orală, dar, la nevoie, putem apela la administrarea rectală sau i.v. Efectele secundare sînt frecvente și constau din greață, vărsături, hipotensiune și foarte rar tulburări ale ritmului cardiac.

În pofida rezultatelor inițiale favorabile, mai multe studii controlate au arătat că levodopa nu este eficientă în tratamentul EH. Totuși, efectele sale sînt inconstante și poate fi încercată la bolnavii cu EH refractară la alte tratamente (23).

b) Bromcriptina este un agonist specific al dopaminei, cu acțiune prelungită. Se administrează pe cale orală, inițial 2,5 mg/zi, doză care se crește cu 2,5 mg la fiecare 3 zile, pînă la doza totală de 10—15 mg/24 de ore. Efectele secundare sînt frecvente și pot surveni mai ales tulburări digestive (constipație, grețuri, vărsături) și neuropsihice (cefalee, halucinații).

Rezultatele obținute pînă în prezent cu bromcriptină sînt contradictorii. Oricum, este mai eficace cînd se asociază regim hipoproteic și lactuloză. De asemenea, bromcriptina poate fi asociată cu levodopa (27).

c) Perfuziile cu soluții de aminoacizi au fost propuse în intenția de a corecta tulburările aminogramei plasmatice și, evident, pentru ameliorarea EH. În ciroza cu EH are loc creșterea importantă a concentrației plasmatice de

Scanned with OKEN Scanner

aminoacizi aromaţi (AAA) (triptofan liber, fenilalanină, tirozină, metionină) şi reducerea aminoacizilor ramificaţi (AAR) (valină, leucină, izoleucină, arginină) (26). În consecinţă, raportul molar plasmatic AAR/AAA este diminuat, iar derivaţii AAA, nemetabolizaţi de ficat şi potenţial toxici, au rol de neurotransmiţători falşi şi pot induce EH. Au fost utilizate soluţii specifice de aminoacizi modificaţi, îmbogăţite cu AAR, care pot fi administrate parenteral (i.v.) sau enteral şi care permit restabilirea raportului molar plasmatic AAR/AAA pînă aproape de normal.

În ansamblu, rezultatele obţinute pînă în prezent cu perfuziile de aminoacizi nu sînt semnificative, în pofida corectării raportului molar plasmatic AAR/AAA, iar eficacitatea acestui tratament este pusă la îndoială (10).

d) Ketoanalogii aminoacizilor esenţiali sînt compuşi lipsiţi de azot, ce au structura aminoacidului corespunzător, dar fără grup amino-, care pot fi aminaţi de către bolnavul cirotic (2). Ketoanalogii au fost administraţi oral sau în perfuzie i.v. după care s-a obţinut o ameliorare clinică moderată. Rezultatele mai bune au fost înregistrate prin tratamentul EH cu săruri de arginină sau ornitină ale ketoanalogilor ramificaţi, care sînt evident mai eficace decît cantităţi echimoleculare de AAR (15).

a) Tehnicile de epurație au fost introduse relativ recent şi au drept scop îndepărtarea amoniului, a unor aminoacizi toxici şi a componentelor cu greutate moleculară pînă la 15 000 (aşa-numite molecule medii), probabil de natură polipeptidică şi care ar putea interveni în patogeneza EH cronice. Ca măsuri terapeutice cu rol epurativ sanguin au fost încercate pînă acum în EH cronică mai ales hemoperfuzia, hemodializa cu membrană de poliacrilonitril şi hemofiltrarea, dar pentru aprecierea reală a eficacităţii acestor tehnici noi, adeseori ingenioase, sînt necesare studii suplimentare, pe un număr mai mare de cazuri (7, 8, 17).

Alte măsuri terapeutice, cum sînt colonizarea cu lactobacili, inhibiţia ureazei bacteriene, tratamentul cu acid glutamic şi arginină şi excluderea colonului, au fost încercate în terapia EH, dar rezultatele au fost inconstante şi moderate (17, 45).

a) Colonizarea cu lactobacili are drept scop înlocuirea florei proteolitice din colon cu Lactobacillus acidophilus, care nu produce amoniu. Tratamentul este greu practicabil.

b) Inhibiţia ureazei bacteriene intenstinale a fost încercată cu acid acetohidroxamic şi anticorpi antiurează, dar acest tratament nu s-a putut menţine, din cauza eficacităţii sale reduse.

c) Tratamentul cu acid glutamic şi arginină nu a confirmat rezultatele scontate iniţial. Acidul glutamic, administrat i.v., fixează amoniul circulant şi îl transformă în glutamină netoxică. La rîndul ei, arginina, utilizată tot pe cale i.v., a fost recomandată datorită rolului ei cunoscut în ciclul ureei. De asemenea, combinaţia glutamat-arginină a fost administrată în EH şi s-a sugerat că ar putea avea efect binefăcător. În general, eficacitatea reală a acestor medicamente este incertă şi există puţin interes pentru menţinerea lor în terapia EH.

d) Excluderea colonului fie prin colectomie totală, fie prin ileosigmoidostomie *(by-pass* colonic) a fost propusă în scopul eliminării sursei de producţie a amoniului şi a altor toxine azotate din colon (9). Mortalitatea operatorie este mare (în jur de 50%), iar, la bolnavii care au supravieţuit intervenţiei

Scanned with OKEN Scanner

chirurgicale, ameliorarea clinică obținută a fost inconstantă. Oricum, această conduită nu este de utilizare curentă și nu poate fi avută în vedere decît dacă toate celelalte măsuri terapeutice au fost epuizate, funcția hepatică este relativ păstrată și riscul chirurgical redus.

Tratamentul encefalopatiei acute (insuficiența hepatică fulminantă — IHF)

Acest tratament se bazează, în principal, pe măsuri de susținere hepatică și pe tratamentul complicațiilor, pentru a depăși perioada critică și pentru a da timp ficatului să se regenereze. Deci, scopul primordial al terapiei este susținerea bolnavului pînă cînd are loc refacerea și regenerarea hepatică (tabelul LXII). În general, cel puțin o parte din măsurile terapeutice folosite în EH cronică sînt aplicabile în IHF. Deși, pînă în prezent, nu avem un tratament specific al IHF și, în general, terapia EH acute este mai puțin bine stabilită iar rezultatele mult mai slabe decît în EH cronică, s-au obținut totuși progrese în eforturile care se fac pentru realizarea unor tehnici speciale de susținere biologică temporară a ficatului. În pofida achizițiilor noi ale terapiei, prognosticul IHF rămîne grav, întrucît mortalitatea continuă să fie cuprinsă între 60 și 80% din cazuri (4, 8, 24, 35).

TABELUL LXII

Tratamentul encefalopatiei acute (insuficiența hepatică fulminantă)

1. *Terapia nutrițională și echilibrarea hidroelectrolitică*
2. *Tratamentul antiamoniu*
   - *a)* Restricția proteinelor alimentare
   - *b)* Clismele evacuatoare și purgativele
   - *c)* Lactuloza și neomicina
3. *Medicamentele specifice*
   - *a)* Acetilcisteina
   - *b)* Insulina și glucagonul
   - *c)* Levodopa, bromcriptina, aminoacizii modificați
   - *d)* Corticosteroizii
4. *Tratamentul complicațiilor*
   - *a)* Infecția
   - *b)* Edemul cerebral
   - *c)* Tulburările de coagulare
   - *d)* Hipoglicemia
   - *e)* Insuficiența renală
   - *f)* Insuficiența respiratorie
   - *g)* Alte complicații (eroziunile gastrice, hipotensiunea, aritmiile cardiace, plămînul de șoc, pancreatita acută)
5. *Tehnicile speciale*
   - *a)* Hemodializa standard
   - *b)* Plasmafereza
   - *c)* Exsanguinotransfuzia
   - *d)* Circulația încrucișată cu ficat de animal sau voluntar uman
   - *e)* Hemodializa cu membrană de poliacrilonitril
   - *f)* Hemoperfuzia pe carbon

Scanned with OKEN Scanner

1. *Terapia nutriţională şi echilibrarea hidroelectrolitică* ocupă un loc important în tratamentul IHF. Pentru prevenirea catabolismului proteic endogen se va avea în vedere *asigurarea calorică şi nutriţională* a bolnavului cu 1 500—2 000 cal/zi, prin alimentaţie orală sau nazogastrică pe tub. La bolnavii în stare gravă sau comatoşi se va recurge la alimentarea parenterală prin perfuzii i.v. cu glucoză 10%, la care adăugăm aminoacizi esenţiali şi vitamine.

Detectarea şi tratamentul corect al *dezechilibrului electrolitic* necesită atenţie specială. *Hiponatremia*, cel puţin în stadiile iniţiale, trebuie corectată prin restricţia lichidelor ingerate, pentru că, de obicei, este vorba de hiponatremie de diluţie, prin afectarea *clearance*-ului apei libere, iar Na^+ total al organismului nu este scăzut. Hipokaliemia, însă, impune administrarea orală sau parenterală de K^+. *Alcaloza respiratorie*, ce rezultă din hiperventilaţie, nu necesită nici o terapie specială, cel puţin iniţial. În schimb, *alcaloza metabolică*, mai ales cea care însoţeşte deficitul de K^+, trebuie corectată din timp, deoarece stimulează producţia de amoniu renal. Forma severă de alcaloză metabolică necesită administrarea i.v. a soluţiei de HCl diluat, preparată prin adăugarea a 150 ml de HCl la un litru de apă distilată. În cele mai multe cazuri, alcaloza metabolică se corectează după perfuzarea de 1—2 l în 24 de ore (1).

2. *Tratamentul antiamoniu* îl putem institui, deşi importanţa hiperamoniemiei în IHF este mai puţin clară decît în EH cronică şi, deci, nu totdeauna se ştie cît de eficient poate fi acest tratament. Totuşi, regimul antiamoniu este util pentru că diminuează absorbţia amoniului din intestin. În general, se recurge la terapia antiamoniu cunoscută, ce include restricţia proteică, clisme evacuatoare şi purgative, lactuloză şi neomicină.

3. *Medicamente specifice: a)* tratamentul cu *acetilcisteină* îl utilizăm în cazurile de IHF indusă de acetaminofen (paracetamol), cu rezultate promiţătoare. Evident, atunci cînd necroza hepatică este produsă de medicamente, prima măsură constă din eliminarea agentului nociv, inclusiv întreruperea sedativelor, cînd este posibil.

b) Insulina şi glucagonul administrate acţionează sinergic, pentru că favorizează regenerarea hepatică.

c) Levodopa, bromcriptina şi perfuziile cu *aminoacizi modificaţi* au fost încercate în IHF, dar rezultatele sînt contradictorii şi, în general, puţin favorabile.

d) Tratamentul cu *corticosteroizi* a fost unul din cele mai folosite în trecut. Studii ulterioare au arătat că terapia steroidă nu are efecte binefăcătoare la bolnavii cu IHF. Din cauza beneficiului îndoielnic şi a posibilităţii unor complicaţii severe, corticosteroizii nu se mai folosesc astăzi în tratamentul IHF (46).

4. *Tratamentul complicaţiilor* ce pot surveni în IHF necesită o atenţie deosebită, avînd în vedere frecvenţa lor şi prognosticul grav al bolnavilor. Detectarea şi terapia corectă a complicaţiilor ocupă un loc important în eforturile care se fac pentru depăşirea perioadei critice pe care o parcurge bolnavul.

a) Infecţia, adeseori latentă şi greu de recunoscut, prezintă un risc mare a bolnavul cu IHF, motiv pentru care trebuie căutată şi tratată cu multă grijă. Deşi nu recomandăm antibioticoterapia profilactică, la nevoie putem pre-

Scanned with OKEN Scanner

scrie parenteral un antibiotic cu spectru larg, pînă obținem rezultatul hemoculturilor sau al altor teste de laborator.

c) Edemul cerebral este o complicație majoră, fiind una din cauzele cele mai importante de mortalitate în IHF. De obicei, se manifestă prin deteriorarea bruscă a gradului de conștiență, hipotensiune, tahicardie, convulsii și chiar rigiditate prin decerebrare. De menționat că rigiditatea prin decerebrare, în acest cadru, este adeseori reversibilă și nu implică același prognostic disperat ca în alte boli neurologice. Ca tratament, au fost încercați corticosteroizii și glicerolul, dar fără rezultate. În schimb, manitolul poate diminua presiunea intracraniană, dar nu totdeauna efectele sînt favorabile (3). Manitolul se administrează în soluție de 20%, perfuzie i.v., 300—400 ml, în 15—30 min, care la nevoie se repetă la 4—6 ore.

c) Tulburările de coagulare sînt frecvente în IHF iar în cazurile grave pot apărea hemoragii generalizate și atunci hotărăsc prognosticul vital al bolnavului. De obicei, necroza hepatocitară produce tulburări de coagulare prin deficit de sinteză a factorilor de coagulare (II, V, VII, IX, X) sau prin coagulare intravasculară diseminată (CID). În tratamentul tulburărilor de coagulare, vitamina K este de valoare limitată, dar adeseori este administrată în speranța creșterii sintezei factorilor de coagulare. În caz de CID, perfuzia cu plasmă proaspătă este utilă, însă heparina nu poate fi administrată. Pe de altă parte, factorii de coagulare vor fi evitați, întrucît accentuează coagulopatia de consum. Dacă sîngerarea se datorește trombocitopeniei, vom administra masă trombocitară.

d) Hipoglicemia este consecința scăderii accentuate a glicogenului hepatic, ce survine în condiții de lezare severă a ficatului. Hipoglicemia agravează EH și poate domina evoluția clinică a bolnavului. De asemenea, hipoglicemia produce singură tulburări neurologice ce au loc în IHF, motiv pentru care poate trece neobservată. Se impune monitorizarea glicemiei. În caz de hipoglicemie, administrăm glucoză hipertonă, în perfuzie i.v., pentru corectarea rapidă a glicemiei.

e) Insuficiența renală survine la un număr mare de bolnavi cu IHF (pînă la 50% din cazuri) și constituie un factor important de agravare a EH. Forma de insuficiență renală funcțională prin depleție a volumului are prognostic bun și răspunde bine la hidratare. A doua formă, prin necroză tubulară acută, este mai gravă și adeseori este necesară hemodializa (37).

f) Insuficiența respiratorie survine în IHF și, în cazurile grave, impune intubația precoce, cu ventilație mecanică. În acest fel, evităm stopul respirator, putem trata hipoxia și prevenim aspiratul gastric. La un număr apreciabil de bolnavi cu IHF (aproximativ 30%) poate apărea edemul pulmonar acut necardiogen.

g) Alte complicații: eroziunile gastrice favorizate de stres, uneori cu hemoragie digestivă, hipotensiunea produsă de compuși vasoactivi, diverse aritmii cardiace, plămînul de șoc și pancreatita acută, care necesită, fiecare în parte, o terapie adecvată și de mare urgență.

5. *Tehnicile speciale* utilizate în tratamentul IHF sînt multiple, eforturile în acest domeniu sînt mari, dar rezultatele obținute pînă în prezent sînt neconvingătoare. Au fost încercate hemodializa standard, plasmafereza, exsanguinotransfuzia, circulația încrucișată cu ficat de animal sau voluntar uman, iar, mai recent, hemodializa cu membrană de poliacrilonitril și hemoperfuzia pe carbon (14, 16, 35).

Scanned with OKEN Scanner

Mortalitatea rămîne încă mare în IHF. Măsurile terapeutice simple pot obține supraviețuirea doar în 20—40% din cazuri.

Deși se admite că tehnicile speciale cresc gradul de conștiență a bolnavilor, supraviețuirea nu a fost în mod evident ameliorată. Se fac eforturi pentru realizarea unor măsuri terapeutice speciale, care să permită bolnavului să treacă peste faza acută a bolii și să dea timp ficatului să regenereze sau pentru a-l pregăti în vederea transplantului hepatic (33).

Tratamentul EH prin degenerescență hepatocerebrală cronică non-wilsoniană, al EH prin șunturi portosistemice intrahepatice congenitale și al EH prin hiperamoniemie congenitală este mai puțin cunoscut și, în general, se bazează pe măsurile terapeutice folosite în EH cronică, însă rezultatele obținute pînă în prezent sînt nesatisfăcătoare. Tratamentul este de lungă durată și, în principal, include terapia antiamoniu și dopaminergicele (19, 21, 34).

Concluzii

1. Tratamentul encefalopatiei hepatice (EH) constituie una din cele mai dificile probleme medicale. Pentru mulți bolnavi cu EH acută sau cronică nu avem, pînă în prezent, o terapie eficace. Baza rațională a tratamentului EH continuă să fie diagnosticul precoce, evitarea și îndepărtarea factorilor de agravare și adaptarea terapiei la condițiile existente pentru fiecare bolnav în parte.

2. Restricția proteică alimentară, lactuloza, neomicina și laxativele formează programul terapeutic de bază pentru majoritatea bolnavilor, dar primul pas al terapiei include tratamentul cauzelor declanșante ale EH (hemoragie digestivă, regim hipoprotidic, diuretice, sedative, infecție, constipație, insuficiență renală).

3. Rezultatele obținute pînă acum cu levodopa, bromcriptină, AAR și alte mixturi de aminoacizi sînt discordante. Pe viitor, sînt necesare noi evaluări pentru o mai bună apreciere a rolului lor terapeutic.

4. Tratamentul insuficienței hepatice fulminante se bazează în mod principal pe măsuri de susținere biologică hepatică și pe tratamentul corect al complicațiilor (mai ales metabolice, neurologice, hemoragice și infecțioase), pentru a depăși perioada critică și a da timp ficatului să se regenereze.

5. Bolnavii cu EH continuă să reprezinte o problemă de tratament greu de rezolvat pentru următorii ani. Credem că, pe viitor, măsuri terapeutice cu adevărat specifice vor fi posibile numai dacă patogeneza EH va fi mai bine clarificată.

Bibliografie

1. ABOUNA G.M., VEASEY P.R. și colab. — Surgery, 1974, 75, 194—292.
2. BIRCHER J. și colab. — Schweiz. med. Wochenschr., 1982, 112, 1 306—1 307.
3. CANALESE J. și colab. — Gut, 1982, 23, 625—629.
4. CEREDA J.M., URBAN P. — Méd. Hyg. (Genève), 1984, 42, 3 194—3 201.
5. CEREDA J.M. — Méd. Hyg. (Genève), 1984, 42, 3 226—3 233.
6. COHN H.O. — Gastroenterology, 1978, 74, 624—628.
7. CROSSLEY T.R., WILLIAMS R. — Gut, 1984, 25, 85—98.
8. DOFFOEL M. și colab. — J. Méd. Strasbourg, 1981, 12, 347—348.
9. DUDRICK S.J. și colab. — Am. J. Surg., 1968, 115, 57—63.

Scanned with OKEN Scanner

10. ERIKSSON L.S. şi colab. — Gut, 1982, 23, 801—806.
11. FERENCI P. şi colab. — Hepatology, 1983, 3, 507—512.
12. FISCHER J.E., BALDERSSARINI R.J. — Lancet, 1971, 2, 75—79.
13. FRASER C.L., ALLEN I.A. — New Engl. J. Med., 1985, 313, 865—873.
14. GIMSON A.E. şi colab. — Lancet, 1982, 2, 681—683.
15. HERLONG H.F. şi colab. — Ann. Intern Med., 1980, 93, 545—550.
16. HORAK W. — Hepatogastroenterology, 1980, 27, 251—253.
17. HOYUMPA A.A., SCHENKER S. — J. Lab. Clin. Med., 1982, 100, 477—487.
18. HOYUMPA A.M. şi colab. — Gastroenterology, 1979, 76, 184—195.
19. HSIA Y.E. — Gastroenterology, 1974, 67, 347—374.
20. JENSEN D.M. — Med. Clin. North Am., 1986, 70, 1 081—1 092.
21. LEVY V.C. şi colab. — Sem. Hôp. (Paris), 1983, 59, 1 369—1 373.
22. MADDREY W.C. şi colab. — Gastroenterology, 1976, 71, 190—195.
23. MICHEL H. şi colab. — Gastroenterology, 1980, 79, 207—211.
24. MISRA P. — Med. Clin. North Am., 1981, 65, 209—226.
25. MITCHELL K.J. şi colab. — Acta Gastro-Enterol. Belg., 1978, 41, 479—490.
26. MORGAN M.Y. şi colab. — Gut, 1978, 19, 1 068—1 073.
27. MORGAN M.Y. şi colab. — Gastroenterology, 1980, 78, 663—670.
28. MORGAN M.A. şi colab. — Gut, 1982, 23, 1—7.
29. MORGAN M.Y., LANTHIER P.L., SHERLOCK S. — Hepatology, 1983, 3, A 866.
30. MYERS S., LIBER C.S. — Gastroenterology, 1976, 70, 244—247.
31. OANCEA R. — Viaţa Med. (Buc.), 1973, 20, 106—116.
32. OANCEA R. — Med. Internă (Buc.), 1981, 33, 303—310.
33. OANCEA R. — Viaţa Med. (Buc.), 1986, 33, 485—495.
34. OHNISKI K. şi colab. — Am. J. Gastroenterol., 1985, 80, 60—63.
35. PAYNE J.A. — Med. Clin. North Am., 1986, 70, 1 067—1 079.
36. RASKIN N.A. şi colab. — New Engl. J. Med., 1964, 270, 225—229.
37. RING-LARSEN H., PALAZZO U. — Gut, 1981, 23, 585—591.
38. SCHAFER D.F., JONES E.A. — Lancet, 1982, 1, 18—19.
39. TERBLANCHE J. şi colab. — Surgery, 1979, 85, 239—245.
40. TREY C., LIPWORTH L. — New Engl. J. Med., 1968, 279, 798—801.
41. URIBE M. şi colab. — Gastroenterology, 1980, 79, 1 128—1 132.
42. URIBE M. şi colab. — Dig. Dis. Sci., 1980, 25, 925—929.
43. URIBE M. şi colab. — Dig. Dis. Sci., 1982, 27, 1 109—1 116.
44. VICTOR M. şi colab. — Medicine, 1965, 44, 345—396.
45. * * * — Hepatic encephalopathy today, (editorial) Lancet, 1984, 1, 489—491.
46. * * * — Report from the European Association for the study of the liver: randomised trial of steroid therapy in acute liver failure, Gut, 1979, 20, 620—623.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

M. VOICULESCU

În ultimii ani s-a acumulat un volum important de noi date privind hipertensiunea portală (HTP). Interesul crescut acordat HTP este, printre altele, determinat de frecvența și mortalitatea ridicată a HTP și a complicațiilor ei. Astfel, frecvența hemoragiei digestive superioare (HDS) în ciroza hepatică (CH) decompensată portal depășește 50—60%, cu rata mortalității de 40—70%, iar a ascitei infectate — 10%, cu rata mortalității de 80% (Boyer, 1982; Crossley și colab., 1985; Wilkinson și Williams, 1985; Bass, 1987). Dimensiunile problemei sînt însă cu mult mai mari, întrucît HTP recunoaște numeroase alte cauze (tabelul LXIII) și complicații (tabelul LXIV).

TABELUL LXIII

Clasificarea hipertensiunii portale

I. *Cirotică*
Ciroze de diverse cauze

II. *Necirotică*

A. *Prehepatică*

1. Obstrucția venei splenice sau portale
   — Congenitală: a- sau hipoplazii
   — Posttraumatică
   — Postchirurgicală
   — Infecții intraabdominale: apendicită, pancreatită, colecistită, peritonită etc.
   — Boli pancreatice: chist, calcificări, pancreatită acută sau cronică
   — Fibroză retroperitoneală
   — Stări de hipercoagulabilitate: sindroame mieloproliferative, sindroame limfoproliferative, sarcină, contraceptive, LED
   — Tumori: carcinom hepatic, pancreatic, gastric, renal, limfoame
2. Creșterea fluxului venos: splenomegalie, fistule arteriovenoase

B. *Intrahepatică*

1. Congenitale
   — Fibroză hepatică congenitală
   — Hiperplazie nodulară regenerativă
   — Fibroză portală necirotică
   — Boală polichistică a adultului
2. Infecțioase
   — Hepatitele acute virale
   — Tuberculoză
   — Schistosomiază
3. Steatofibroză
4. Colangită sclerozantă

Scanned with OKEN Scanner

5. Carcinom hepatic
6. Sindroame limfoproliferative
7. Sindroame mieloproliferative
8. Boală venoocluzivă
9. Pelioză hepatică
10. Intoxicaţie cu vitamina A
11. Idiopatică

C. *Posthepatică*

1. Sindrom Budd-Chiari
2. Pericardită constrictivă
3. Insuficienţă ventriculară dreaptă: stenoză mitrală, insuficienţă sau stenoză tricuspidiană

TABELUL LXIV

Complicaţiile hipertensiunii portale

1. Hemoragii
2. Splenomegalie
3. Anemii
4. Purpură
5. Ascită
6. Infecţii peritoneale
7. Encefalopatie portală

Introducerea unor noi metode de investigaţie şi perfecţionarea altora mai vechi a ameliorat înţelegerea patogenică, diagnosticul şi tratamentul HTP. Studii histologice, histochimice, morfometrice, de vizualizare a circulaţiei porte şi de şunt portosistemic cu substanţe de contrast în cadrul splenoportografiei, angiografiei (timpul venos „de întoarcere"), tomografiei computerizate sau *post mortem* prin coroziune chimică au identificat cu mai multă precizie sediul şi cauza hipertensiunii portale. Totodată, măsurarea presiuni şi a fluxului venos portal a devenit astăzi mai accesibilă. Astfel, ecografia duplex Doppler pulsatilă abdominală permite măsurarea mărimii şi direcţiei fluxului în vena portă şi în unele sectoare ale circulaţiei venoase de şunt portosistemice, iar ecografia Doppler pulsatilă endoscopică cu substanţă de contrast explorează caracterele fluxului venos în varicele esofagiene şi identifică varicele cu risc de a se rupe.

Debitmetria electromagnetică şi măsurarea gradului de diluţie termală continuă este utilizată astăzi în studii experimentale şi pentru acele teritorii inaccesibile ecografiei (vena azygos). Nevoia de a evalua răspunsul terapeutic al unor medicamente şi de a diagnostica unele cauze mai rare ale HTP a stimulat perfecţionarea mijloacelor de măsurare a presiunii portale. Cu ajutorul acului Chiba, în prezent se măsoară presiunea venoasă hepatică direct intrahepatic (Rector şi Reynolds, 1984; Okuda, 1977). Pe plan terapeutic, importanţa HTP este ilustrată de numărul mare de comunicări privind profilaxia şi tratamentul HDS prin ruperea varicelor esofagiene în CH. La începutul anului 1989, erau publicate în lume peste 59 de studii terapeutice randomizate, cu lot de control. Deşi unele controverse persistă, s-au obţinut totuşi clarificări importante în diagnosticul, patogenia şi tratamentul HTP.

Scanned with OKEN Scanner

Definiție. Metode de diagnostic

HTP este **definită** de creșterea valorilor presiunii venoase portale peste 5—10 mmHg sau 30 cm coloană soluție salină, cu cateterul plasat direct în vena portă, sau 10—17 mmHg, cu cateterul poziționat intrasplenic (Reynolds, 1982; Rappaport, 1982). Datorită apariției și perfecționării altor mijloace de diagnostic, în prezent **manometria** portală se utilizează din ce în ce mai rar. Cu toate acestea, manometria portală rămîne metoda de referință standard, față de care raportăm celelalte metode de diagnostic al HTP, singura capabilă să determine cu acuratețe prezența și gravitatea HTP. Indicațiile actuale ale manometriei portale sînt: diagnosticul diferențial al splenomegaliei, HDS, al hepatomegaliei și evaluarea răspunsului terapeutic al unor medicamente sau proceduri chirurgicale, care urmăresc decompresia portală.

Măsurătorile presiunii venoase portale sînt directe și indirecte. Fiecare tip de măsurătoare are propriile ei avantaje și neajunsuri și introduce factori de eroare specifici.

Astfel, măsurătorile *directe* efectuate *intraoperator* cu cateterul situat în vena splenică sau portă sînt invazive, influențate de anestezie, de volumul de sînge pierdut și de durata operației. Ele nu pot fi practicate la bolnavii cu tulburări de coagulare a sîngelui, sînt nereproductibile și din această cauză nu sînt folosite în studii farmacologice. Măsurătorile directe realizate prin *cateterizarea venei ombilicale repermeabilizate* (Reynolds și colab., 1970), *transhepatic* (Smith și colab., 1980; Rector și Reynolds, 1984) sau *intrasplenic* introduc în plus factori de eroare, legați de înregistrarea nedorită a presiunii intraabdominale și intraparenchimatoase hepatice sau splenice. În aceste condiții, valoarea înregistrată reprezintă mărimea presiunii venoase portale, la care se adaugă presiunea intraabdominală și presiunea intrahepatică sau splenică, variabile de la un subiect la altul și de la un moment la altul, în funcție de numeroși factori fiziologici (sex, vîrstă, stare de nutriție, pre- sau postprandial etc.) și patologici (ascită, grad de fibroză etc.). Presiunea intraabdominală se poate stabili măsurînd presiunea în vena cavă inferioară, cele două presiuni fiind considerate practic identice (Rappaport, 1982). Datorită dificultăților tehnice, presiunea intraparenchimatoasă hepatică este determinată rar și cu alte scopuri (Crossley și colab., 1985). În mod curent se măsoară cu ocazia splenoportografiei presiunea venoasă portală intrasplenic, necorectată. Metoda este utilă în diagnosticul diferențial al splenomegaliilor și al HDS și datorită variațiilor spontane ale presiunii nu trebuie folosită pentru bilanțuri terapeutice (Sherlock, 1986). Recent, Rector și Reynolds (1984) au reușit să cateterizeze cu ajutorul acului Chiba venule hepatice și astfel să determine presiunea venoasă hepatică, necesară pentru diagnosticul hipertensiunii portale postsinusoidale și ca presiune de referință pentru măsurarea presiunii portale intrahepatice în celelalte cauze de HTP. Întrucît circulațiile venoase portală și hepatică au fiecare propriul lor tip de distribuție a substanței de contrast, poziția corectă a acului este relativ ușor de controlat radiologic (Boyer și colab., 1977).

În ultimii ani, măsurătorile *indirecte* ale presiunii portale s-au bucurat de un larg succes. Dintre acestea, s-a impus categoric măsurătoarea *presiunii venoase hepatice închise (PVHI)*. Metoda pleacă de la premisa că vîrful cateterului introdus retrograd prin vena cubitală sau safenă în venulele hepatice,

Scanned with OKEN Scanner

pînă cînd se blochează și închide lumenul unei venule hepatice, creează distal o coloană de stază venoasă. Presiunea de la vîrful cateterului se egalizează cu presiunea din segmentul vascular situat în amonte de cateter pînă la prima intercomunicare vasculară. Întrucît acest segment vascular este reprezentat de sinusoidele hepatice, PVHI corespunde presiunii venoase sinusoidale. Poziția blocată a cateterului este confirmată de încolăcirea cateterului în atriul drept, de înregistrarea unor oscilații corespunzătoare pulsului arterial hepatic și de pătrunderea substanței de contrast injectate în sinusoidele hepatice. Deși metoda este invazivă, majoritatea autorilor o consideră bine tolerată, chiar și de bolnavii cu ascită sau tulburări de coagulare. Accidentele sînt rare. PVHI reflectă cu acuratețe presiunea venoasă portală. În cadrul aceleiași ședințe, prin retragerea cateterului cu circa 5 cm, se poate măsura presiunea venoasă hepatică liberă (PVHL). Diferența dintre PVHI și PVHL reprezintă gradientul de presiune venoasă portohepatică (GVPH) și în condiții normale măsoară 5—6 mmHg. Rezultă că în timp ce măsurătorile directe ale presiunii venoase portale înregistrează creșterea presiunii indiferent de sediul obstacolului în raport cu sinusoidele hepatice, PVHI decelează creșterea presiunii numai în cazul obstacolelor sinusoidale sau postsinusoidale (fig. 34). PVHI subestimează valoarea presiunii portale presinusoidale, ca, de exemplu, în tromboza venei splenice sau portale, schistosomiază și în unele forme de ciroză hepatică (Groszmann, 1984; Bosh, 1985).

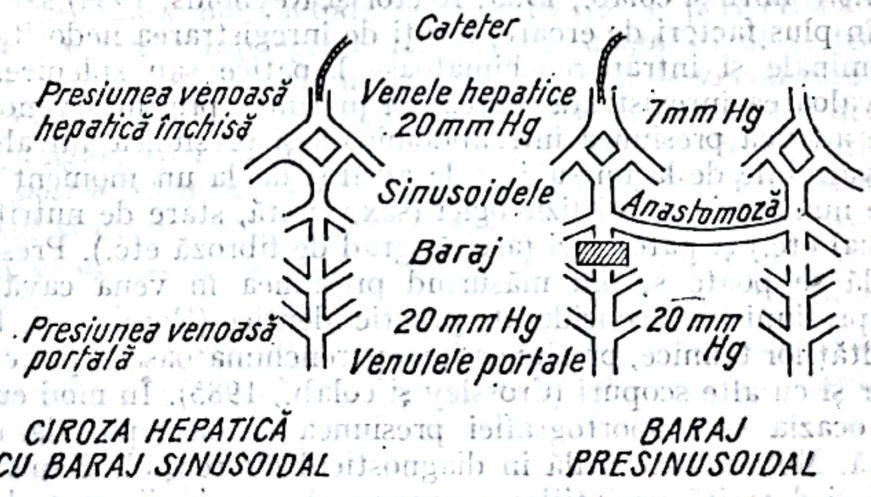


Fig. 34 — În ciroza hepatică presiunea venoasă hepatică închisă (20 mmHg) este egală cu presiunea venoasă portală (20 mmHg). Barajul se extinde de la venulele portale pînă la venele hepatice. În hipertensiunea portală presinusoidală diverse anastomoze normale împiedică formarea — distal de cateter — a unei zone de stază. Presiunea venoasă hepatică închisă (7 mmHg) este mai mică decît presiunea portală (după *Reynolds*).

Studii recente demonstrează că în ciroza biliară primitivă și în cirozele hepatice macronodulare, în primele stadii de boală, sediul barajului portal este în principal localizat presinusoidal (Navasa și colab., 1987; Kaplan, 1987). Astfel, în stadiul 2 histologic al cirozei biliare primitive, barajul portal

este situat exclusiv presinusoidal la nivelul spațiului port, în timp ce în stadiul 4 histologic, odată cu apariția nodulilor hepatici de regenerare, se adaugă și barajul sinusoidal, provocat de comprimarea sinusoidelor hepatice de către nodulii de regenerare (Navasa și colab., 1987). De asemenea, în CH de etiologie virală, la care se asociază leziuni de hepatită cronică activă, rezistența vasculară portală este în principal localizată presinusoidal, datorită leziunilor inflamatoare portale și periportale și a fibrozei portale (Crossley și colab., 1985). Totodată, persistența colateralelor intersinusoidale în forma macronodulară de CH împiedică formarea unei coloane sanguine de stază distal de cateter, astfel încît PVHI nu se mai egalizează cu presiunea sinusoidală. În aceste condiții, PVHI subevaluează mărimea reală a presiunii venoase portale și explică discrepanțele observate între rezultatele unor studii terapeutice, în care loturile nu sînt comparabile între ele în ceea ce privește etiologia și stadiul CH (Voiculescu, 1988).

Tipul de cateter folosit și modul de măsurare a PVHI constituie o sursă suplimentară de erori și discrepanțe între studii. Astfel, cateterul cu balon folosit în ultimii ani, spre deosebire de cateterul simplu, este poziționat mai în aval, la 2 cm de vărsarea venelor hepatice în vena cavă inferioară. Datorită acestui fapt, cateterul cu balon creează o coloană de stază venoasă mai largă și culege valori ale presiunii venoase hepatice mai reprezentative, corespunzătoare unor zone hepatice mult mai întinse. Totodată, cateterul cu balon are avantajul că pentru măsurarea PVHL nu trebuie mobilizat. Manipularea repetată a cateterului simplu pentru măsurarea secvențială a PVHI și a PVHL s-a dovedit o cauză frecventă de erori (Groszmann, 1984).

Indiferent de tipul de cateter folosit, valoarea presiunii găsite trebuie corectată, adică raportată la nivelul unei presiuni venoase de referință. Mărimea presiunii venoase de referință influențează în ultimă instanță valoarea gradientului venos portohepatic (GVPH). Astfel, GVPH măsoară în condiții normale 4—5 mmHg, dacă luăm ca nivel de referință presiunea din vena cavă inferioară, și 8—10 mmHg, dacă ne raportăm la presiunea atrială dreaptă (Reynolds, 1982). Orice factor care mărește nivelul presiunii în vena cavă inferioară sau în atriul drept micșorează GVPH. Astfel, propranololul, prin efectul său cardiac inotrop negativ, crește presiunea intraatrială și reduce GVPH, nu numai prin micșorarea PVHI, dar și artefactual, prin mărirea presiunii venoase de referință, în acest caz presiunea intraatrială.

Numeroase studii recente au relevat lipsa unei corelații între mărimea PVHI și riscul ruperii varicelor esofagiene în CH. Neconcordanțele sînt explicate prin incapacitatea PVHI de a reflecta fidel variațiile presiunii venoase portoportale în sectorul presinusoidal, mai ales la nivelul circulației venoase de șunt sistemice. Întrucît riscul de rupere a varicelor esofagiene este în principal determinat de mărimea presiunii intravariceale, iar aceasta, la rîndul ei, este condiționată de presiunea din vena azygos, rezultă că PVHI nu poate estima riscul de rupere a varicelor esofagiene.

În concluzie, cercetările efectuate în ultimii ani demonstrează că PVHI rămîne o metodă utilă de diagnostic și cuantificare a HTP sinusoidale și postsinusoidale și permite evaluarea răspunsului terapeutic al unor medicamente hipotensoare portale. Manometria portală intrasplenică folosește diagnosticului HTP, inclusiv forma presinusoidală.

În ultimii ani au apărut mai multe studii asupra **debitmetriei portale.** Rezultatele lor au readus în discuție patogeneza HTP. După cum se știe,

Scanned with OKEN Scanner

mărimea presiunii portale este dată de produsul dintre valoarea fluxului (F), a rezistenței portale (R) și a unui factor care exprimă vîscozitatea sîngelui (V):

$$P = F \cdot R \cdot V$$

Creșterea oricăruia dintre determinanții ecuației mărește valoarea presiunii portale.

În CH, principala cauză a HTP o reprezintă creșterea rezistenței portale intrahepatice. Cercetări recente efectuate pe model experimental de șobolan cirotic și la bolnavii cu CH demonstrează, în contrast cu vechile teorii, importanța creșterii fluxului venos portal în patogeneza HTP (White și White, 1983; Vorobioff și colab., 1984; Bosch, 1985; Huet, 1985). Studii ecografice Doppler pulsatile și cineradiografice constată creșterea fluxului și a velocității portale în CH (Bru și colab., 1983; Ohnishi și colab., 1983; Saito și colab., 1983; Hill și colab., 1985). În dezacord cu acestea, studii debitmetrice mai vechi, bazate pe diluția unui colorant, și altele mai recente radioizotopice sugerează scăderea fluxului și a velocității portale în CH (Moreno și colab., 1967; Bonroonet și colab., 1984). Rezolvarea controversei are implicații terapeutice importante. Dacă într-adevăr fluxul venos portal crește în CH, atunci reducerea lui ar scădea presiunea portală și eventual riscul HDS prin ruperea varicelor esofagiene.

Fluxul venos portal este determinat de fluxul și rezistența arterială splenică și mezenterică. Orice factor care mărește fluxul sau reduce rezistența în sistemul arterial splenic și mezenteric crește fluxul venos portal și invers, scăderea fluxului sau creșterea rezistenței arteriale splenice și mezenterice reduc fluxul venos portal. Valorile fluxului și ale rezistenței circulației mezenterice sînt controlate de factori fizici, nervoși și hormonali. Astfel, creșterea presiunii intraabdominale peste 40 cm H_2O scade fluxul venos port cu 90% demonstrat angiografic. Contracțiile ritmice ale musculaturii intestinale măresc fluxul venos port, proporțional cu frecvența acestora, în timp ce contracțiile de tip tonic contractă arteriolele mezenterice și scad fluxul venos port. Postprandial, îndeosebi după prînzuri bogate în proteine și hidrocarbonate, fluxul arterial mezenteric și influxul venos port cresc semnificativ (Rappaport, 1982). Stimularea alfa-receptorilor are efect vasoconstrictor splanhnic și reduce fluxul de sînge în arterele mezenterice, în timp ce stimularea $beta_2$-receptorilor provoacă vasodilatație și crește fluxul de sînge. În aceste condiții, stimularea alfa-receptorilor sau blocarea $beta_2$-receptorilor arteriali mezenterici scade influxul de sînge în vena portă și secundar fluxul venos portal.

Epinefrina, alfa- și $beta_2$-agonist, crește fluxul arterial mezenteric și, implicit, fluxul venos portal, întrucît sensibilitatea și efectul vasodilatator asupra $beta_2$-receptorilor este mai mare decît acțiunea vasoconstrictoare asupra alfa-receptorilor (Weiner, 1987).

Acțiunea *propranololului* este mai complexă. Propranololul blochează $beta_2$-receptorii și reduce fluxul arterial mezenteric. Totodată, propranololul blochează $beta_1$-receptorii cardiaci și scade debitul cardiac. În mod reflex sînt stimulați alfa-receptorii mezenterici, în cadrul răspunsului hemodinamic integrat de redistribuție a fluxului sanguin spre teritoriile considerate vitale. În consecință, propranololul reduce fluxul arterial mezenteric atît prin bloca-

rea directă a $beta_2$-receptorilor, cît și prin stimularea reflexă a alfa-receptorilor. Scăderea fluxului și a presiunii portale este mai mare după blocarea concomitentă a $beta_1$- și $beta_2$-receptorilor cu propranolol, decît după blocarea selectivă separat a $beta_1$-receptorilor cardiaci cu atenolol sau metoprolol și a $beta_2$-receptorilor arteriali mezenterici cu produsul ICI-118551 (Rector, 1980). Întrucît vena portă nu are beta-receptori și segmentul intrahepatic este în mod sigur lipsit de alfa-receptori, rezultă că scăderea fluxului venos portal după propranolol este rezultatul exclusiv al reducerii influxului de sînge în vena portă secundar vasoconstricției mezenterice. Într-un experiment necomunicat, presiunea portală a scăzut după propranolol injectat intravenos și nu s-a modificat după administrarea intraportală transsplenică (Buligescu și Voiculescu, 1986).

Cercetări hemodinamice recente, efectuate cu diverși trasori marcați radioactiv (hematii ^{51}Cr, albumină, microsfere), au arătat în mod clar și în deplină concordanță cu studiile ecografice Doppler că atît în HTP experimentală, cît și la bolnavii cu CH, debitul cardiac, fluxul sanguin splenic și mezenteric cresc, iar rezistența arterială periferică și mezenterică scade. Scurtarea intervalului de timp mediu necesar albuminei marcate radioactiv pentru a tranzita circulația mezenterică demonstrează creșterea vitezei fluxului sanguin mezenteric (Vorobioff și colab. 1984; Crossley și colab., 1985; Huet și colab., 1985; Bosch, 1985; Rector, 1986). Odată cu apariția unui obstacol portal și creșterea rezistenței portale în circulația sistemică și mezenterică, se creează o stare hiperdinamică, caracterizată prin mărirea debitului cardiac și scăderea rezistenței arteriale periferice și mezenterice. Modificările sînt mai pregnante în modelul experimental de HTP venostenotică a șobolanului și în CH de etiologie etanolică (Crossley și colab., 1985; Henriksen, 1987). Deoarece rezistența arterială mezenterică scade, fluxul mezenteric crește proporțional mai mult decît debitul cardiac, astfel încît fracția de perfuzie mezenterică din debitul cardiac este ridicată. Răspunsul net al organismului la creșterea rezistenței portale va fi creșterea paradoxală a influxului de sînge cu origine mezenterică. La acesta se mai adaugă influxul mărit de sînge splenic, datorită splenomegaliei, și fluxul patologic de sînge venit pe calea șunturilor dintre arteriolele hepatice și venulele porte (Crossley și colab., 1985). În concluzie, fluxul venos portal crește în CH secundar măririi influxului arterial mezenteric și splenic și apariției șunturilor dintre arteriolele hepatice și venulele porte. Creșterea influxului arterial mezenteric și splenic, precum și creșterea debitului cardiac sînt determinate de scăderea rezistenței arteriale splanhnice și sistemice.

Nu este clar de ce rezistența arteriolară splanhnică scade pe măsură ce presiunea portală crește și de ce circulația colaterală de șunt portosistemic nu decomprimă sistemul port. Creșterea valorilor presiunii portale peste 10 mm Hg determină deschiderea și formarea circulației colaterale de șunt portosistemic, al cărei scop este scăderea presiunii portale. Deși în unele cazuri fracția de șunt portosistemic depășește 100% din influxul venos mezenteric, presiunea portală rămîne ridicată și continuă să crească. Efectul net al circulației de șunt portosistemice va fi scăderea perfuziei hepatice, fără corectarea nivelului presiunii portale. Hipoperfuzia hepatică provoacă, probabil, scăderea rezistenței arteriolare splanhnice și creșterea fluxului venos portal. Întrucît ficatul cirotic este necompliant, iar vena portă s-a destins maximal, creșterea fluxului venos portal nu poate fi compensată prin vasodilatație, astfel încît

presiunea portală creşte. Creşterea presiunii şi a fluxului venos port sporeşte fracţia de şunt portosistemic şi agravează hipoperfuzia hepatică. Studii ecografice Doppler au evidenţiat, în formele severe de CH, inversarea direcţiei fluxului venos port (Hill şi colab., 1985). În concluzie, în CH, HTP este *provocată* de creşterea rezistenţei portale intrahepatice şi *menţinută* de sporirea fluxului venos portal, în condiţiile unei relaţii flux-rezistenţă portală anormale. Creşterea fluxului portal se explică deci prin hipoperfuzia venoasă hepatică.

Studii hemodinamice, efectuate după administrarea de propranolol, au arătat că — în medie — scăderea presiunii portale (12%) este mai mică decît aceea a fluxului portal (30%) (Kroeger şi Groszmann, 1985). Totodată, amplitudinea scăderii presiunii portale după propranolol este mai mică în cazul măsurătorilor directe intraportale (2—3 mmHg) faţă de măsurătorile indirecte, ca de exemplu PVHI (5,3 mmHg) (Schalm şi Van Buuren, 1985). Aceste diferenţe se explică prin tendinţa venei porte de a-şi creşte rezistenţa, dacă presiunea tinde să scadă. Astfel, scăderea fluxului portal după propranolol provoacă scăderea presiunii portale, care este parţial compensată de creşterea rezistenţei vasculare portale. Întrucît vena portă nu are beta-receptori şi nici un perete muscular bine reprezentat, se presupune că scăderea fluxului determină o colabare parţială a pereţilor cu creşterea rezistenţei vasculare. Întrucît măsurătoarea presiunii portale indirecte prin intermediul PVHI nu reflectă fidel variaţiile presinusoidale ale presiunii portale, este firesc ca PVHI să nu deceleze creşterea rezistenţei şi presiunii presinusoidale, determinată de colabarea venei porte.

Aşa după cum s-a văzut, în CH şunturile venoase portosistemice deturnează o parte din fluxul venos portal şi reduc perfuzia hepatică. Fenomenul este parţial compensat prin creşterea fluxului arterial hepatic. Circulaţia hepatică are capacitate autoreglatoare: scăderea fluxului efectiv portal care contribuie la perfuzia ficatului măreşte fluxul arterial hepatic şi invers, creşterea fluxului efectiv portal reduce fluxul arterial hepatic, astfel încît fluxul total hepatic rămîne constant. Reciproca nu este valabilă: variaţiile fluxului arterial hepatic nu modifică semnificativ fluxul venos portal. Venulele portale, spre deosebire de arteriolele hepatice, nu au strat muscular şi alfa- sau $beta_2$-receptori, astfel încît nu-şi pot modifica semnificativ calibrul şi, implicit, fluxul.

Studii recente demonstrează că în CH fluxul arterial hepatic nu compensează integral scăderea fluxului efectiv portal de perfuzie hepatică (Rappaport, 1982; Huet şi colab., 1985). Hipoperfuzia hepatică devine şi mai pregnantă după propranolol, fapt sugerat de apariţia sau agravarea encefalopatiei portale şi confirmat hemodinamic (Rector, 1986). În contrast cu circulaţia renală sau cerebrală, circulaţia hepatică are o capacitate autoreglatoare mică, în principal dependentă de variaţiile fluxului. După Lautt (1980), epurarea substanţelor dependente de flux (hormoni, medicamente etc.) este primordială, astfel încît arteriolele hepatice răspund prioritar la modificările fluxului. Nevoile de O_2 pot fi eventual acoperite prin creşterea gradului de extracţie a O_2 din hemoglobină (Reynolds, 1982). Prezenţa alfa- şi $beta_2$-receptorilor la nivelul arteriolelor hepatice şi sfincterelor precapilare asigură controlul nervos vegetativ şi explică scăderea fluxului arterial hepatic după propranolol. Totodată, arteriolele hepatice îşi modifică fluxul sub influenţa unor factori metabolici (pCO_2, K^+, adenozina, aminoacizii etc.), hormonali (gluca-

Scanned with OKEN Scanner

gonul, secretina, histamina etc.) şi neurotransmiţători (noradrenalina, acetilcolina) (Crossley şi colab., 1985).

Încercările de a corela riscul HDS prin ruperea varicelor esofagiene în CH cu mărimea fluxului venos portal au eşuat. Perfecţionarea mijloacelor de măsurare a fluxului în unele teritorii ale circulaţiei de şunt portosistemice (vena azygos) şi chiar la nivelul varicelor esofagiene au oferit criterii de prognostic valoroase. Astfel, printr-o tehnică de diluţie termală continuă s-a putut constata că în CH fluxul sanguin prin vena azygos creşte de pînă la 5 ori şi în paralel cu riscul HDS şi scade după propranolol cu 32% (Bosch şi Groszmann, 1982; Calés şi colab., 1983). Utilizînd o sondă ecografică Doppler sub control endoscopic, McCornack şi colab. (1983) observă că riscul ruperii este mai mare la varicele esofagiene cu fluxul venos bidirecţional în cadrul aceleiaşi coloane variceale, întrucît la acest nivel venele perforante au devenit incompetente şi nu mai pot drena varicele.

Rezultatele studiilor debitmetrice scot în evidenţă importanţa circulaţiei de şunt portosistemice în patogeneza HTP şi a principalelor ei complicaţii. Prin şunturile portosistemice, o parte din sîngele venos portal este deturnat ficatului. Proporţional cu mărimea şuntului, scade perfuzia hepatică şi creşte riscul HDS prin ruperea varicelor esofagiene şi al encefalopatiei portale. În aceste condiţii, măsurarea fluxului de şunt portosistemic capătă o importanţă excepţională.

Mărimea şi sediul circulaţiei de şunt portosistemice variază de la individ la individ şi explică deosebirile de frecvenţă şi gravitate a HDS şi a encefalopatiei portale între bolnavi. Astfel, în HTP presinusoidală, frecvenţa varicelor ectopice, localizate în afara esofagului, la nivelul stomacului, duodenului etc., este semnificativ mai mare (Lebrec şi Benhamou, 1985). Modificările de presiune şi flux venos portal spontane sau induse farmacologic nu sînt paralele cu acelea de la nivelul circulaţiei de şunt portosistemice, astfel încît parametrii hemodinamici ai circulaţiei portosistemice nu pot fi estimaţi pe baza măsurătorilor efectuate în vena portă. Un sistem complex de circuite venoase cu rezistenţe variabile, aşezate în paralel cu vena portă, complică relaţiile hemodinamice dintre vena portă şi şunturile portosistemice (Groszmann, 1984).

Încercările de a măsura fluxul de şunt portosistemic s-au izbit de mari dificultăţi. Metoda propusă de Shand (1979) se bazează pe ipoteza că un medicament (lidocaina) şuntează ficatul şi rămîne în sînge proporţional cu mărimea fluxului de şunt portosistemic. Pentru stabilirea fluxului de şunt este necesară combinarea a două tehnici de *clearance:* o tehnică cu verde de indociamin, pentru calcularea fluxului hepatic total (Q), şi o tehnică de kinetică farmacologică pentru lidocaină (Q'). Fracţia fluxului de şunt portosistemic se calculează astfel:

$$F = 1 - \frac{Q'}{Q}$$

Cu ajutorul acestei metode, Huet şi Villeneuve (1983) constată că în CH mărimea fluxului de şunt portosistemic variază larg între 10 şi 100% din fluxul portal, deşi toţi bolnavii aveau PVHI medie ridicată (18,80 ± 0,7 mmHg) şi varice esofagiene. Dacă însă se măsoară fluxul strict în vena azygos,

Scanned with OKEN Scanner

printr-o tehnică de diluție termală continuă, corelația între mărimea fluxului și riscul HDS este bună (Bosch și Groszmann, 1982).

Fluxul venos portal și de șunt portosistemic nu se măsoară în mod curent. Metodele *directe* (cu captatori electromagnetici) și *indirecte* (radioizotopice, cineangiografice, de *clearance*, de diluție a unui colorant și termodiluție, cu particule marcate radioactiv etc.) sînt invazive și introduc numeroși factori de eroare. Cu toate acestea, metodele bazate pe *clearance*-ul verdelui de indocianin, pe tehnica diluției și a termodiluției, pe principiul Stewart-Hamilton cu radiotrasori și mai ales în ultima vreme ecografia Doppler pulsatilă s-au extins și au permis o mai bună înțelegere a patogenezei HTP și a mecanismului de acțiune a unor medicamente hipotensoare portale.

Vizualizarea sistemului venos portal și de șunt portosistemic. Se recomandă pentru: depistarea HTP, atunci cînd manometria sau debitmetria portală nu pot fi practicate, localizarea și precizarea cauzei HTP, stabilirea prognosticului HTP în raport cu riscul HDS, alegerea conduitei terapeutice optime și evaluarea răspunsului terapeutic. Nu toate metodele imagistice răspund acestor deziderate.

Examenul radiologic al esofagului cu bariu a fost prima metodă de vizualizare a varicelor esofagiene și, pentru unele centre, a rămas singura metodă de diagnostic al acestora. Sensibilitatea metodei este de 70% și poate crește mai mult dacă în prealabil se administrează un relaxant esofagian (scobutil). Întrucît HTP este principala cauză a varicelor localizate în 1/3 inferioară a esofagului, descoperirea lor reprezintă un criteriu de diagnostic indirect al HTP. Examenul radiologic nu se practică în plină HDS sau în următoarele 24 de ore. Acuratețea examenului radiologic în precizarea cauzei unei HDS este de 20—50% (Steer și Silen, 1989). Examenul baritat al esofagului nu provoacă sîngerări sau resîngerări ale varicelor esofagiene (Rector și Reynolds, 1985).

Ecografia abdominală în timp real și Doppler pulsatilă se bucură de un larg succes, datorită caracterului simplu, neinvaziv și reproductibil al metodelor. Ecografia în timp real are o rezoluție bună și permite examinarea cu ușurință a venei splenice (d = 6—11 mm), mezenterice superioare (d = = 5—7 mm) și porte (d = 9—14 mm), pînă la nivelul subdiviziunilor segmentare ale acesteia, inclusiv. Ramura dreaptă a venei porte este mai mare decît ramura stîngă. În 90% din cazuri se evidențiază vena ombilicală *(ligamentum teres)*. Segmentul proximal intrahepatic al venei ombilicale are în 30% din cazuri lumenul deschis (d = 2—3 mm). Vena gastrică stîngă se identifică în 60% din cazuri cu d = 2—5 mm (Hill și colab., 1985). Fluxul venos portal, măsurat ecografic duplex Doppler pulsatil, este de 750—1 180 ml/min (media = 1 000 ml/min) cu viteza medie de 22,3 ± 4,4 cm/s. Ramura dreaptă portală primește 2/3 din fluxul total. Postprandial, fluxul portal crește peste 1 600 ml/min.

În HTP, diametrul efectiv al venei porte și al tributarelor ei crește. Venele splenice, venele gastrice scurte, vena mezenterică inferioară, vena gastroepiploică stîngă, venele pancreaticoduodenale, vena gastrică dreaptă (pilorica) etc. devin vizibile și au traiect sinuos. Vena ombilicală se repermeabilizează și anastomozează cu venele epigastrice superioare și inferioare, pentru a forma capul de meduză. În forma presinusoidală extrahepatică de HTP prin tromboza, compresia venei splenice sau portale, în mod caracteristic vena

Scanned with OKEN Scanner

ombilicală rămîne închisă iar în jurul obstacolului se dezvoltă o circulație colaterală de pontaj. În unele cazuri, vena portă este dilatată anevrismal sau trombozată și transformată cavernos prin formarea a numeroase colaterale mici (Ohnishi și colab., 1984).

Creșterea presiunii portale dilată șunturile portosistemice existente și provoacă apariția altora noi. Dintre căile de șunt portosistemice, cel mai bine se vizualizează vena coronară — venele gastroesofagiene — varicele esofagiene. Diametrul venei coronare se mărește progresiv pînă la 17 mm. De asemenea, se evidențiază șunturile gastrorenale, splenorenale, retrorenale, retroperitoneale, la nivelul veziculei biliare, pancreasului etc. Sensibilitatea examenului ecografic pentru depistarea circulației de șunt portosistemice este de 88% și scade la 70% în prezența ascitei, aerocoliei sau la bolnavii obezi (Subramanyan și colab., 1983). Comparată cu alte metode imagistice, ecografia are sensibilitate diagnostică superioară examenului radiologic și inferioară laparoscopiei sau endoscopiei, pentru depistarea circulației de șunt portosistemice și a varicelor esofagiene. Între nivelul presiunii portale, diametrul venei porte și apariția circulației de șunt portosistemice nu există o strînsă corelație. Astfel, numai 43% dintre bolnavii cu HTP au diametrul venei porte peste 22 mm și, dintre aceștia, doar o parte au circulație de șunt vizibilă ecografic (Hill și colab., 1985). Alți autori semnalează prezența varicelor esofagiene la toți aceia cu diametrul venei porte peste 17 mm (Cottone și colab., 1983).

Examenul ecografic duplex Doppler pulsatil demonstrează în CH scăderea fluxului venos portal spre ficat în medie de la 1 000 ml/min, la 730 ml/min, inversarea raportului dintre fluxul ramurii drepte și stîngi portale și creșterea fluxului venos splenic peste 290 ml/min. Viteza fluxului scade și eventual sensul se inversează (flux hepatofugal). Inversarea fluxului portal provoacă scăderea diametrului venei porte în hilul ficatului sub dimensiunile aceluia de la nivelul joncțiunii cu vena coronară și al venei splenice. Fluxurile venoase de șunt prin vena coronară, colateralele splenorenale, gastrice scurte etc. sînt crescute (Hill și colab., 1983).

Examenul ecografic își aduce o contribuție importantă la precizarea sediului și cauzei HTP. Astfel, HTP presinusoidală extrahepatică se caracterizează prin creșteri importante ale diametrului venei splenice sau portale în amonte de obstacol, prezența unei circulații colaterale de pontaj care încearcă să depășească obstacolul, absența repermeabilizării venei ombilicale, structura ecografică normală a ficatului (Ohnishi și colab., 1984). De cele mai multe ori, obstacolul poate fi vizualizat și natura lui precizată: tromboză, compresiune extrinsecă exercitată de pancreas (pancreatită acută sau cronică, pseudochist, calcificări, cancer), stomac (cancer), ficat (cancer), limfoame etc., malformații ale venei splenice sau portale (a- sau hipogenezii, duplicități etc.). Printre cele mai frecvente cauze de tromboză a venei splenice sau portale se citează: ciroza cu sau fără hepatom, hepatomul, bolile pancreatice (abcesul, pancreatitele, pseudochistul, calcificările, cancerul), stările de hipercoagulare (sindroamele mieloproliferative, sarcina, contraceptivele etc.), traumatismele abdominale, omfalita. Astfel, frecvența trombozei portale pe 232 de cazuri de hepatom este de 64,7% (Nakashima și colab., 1983).

Blocajul venei splenice creează o formă localizată de HTP, importantă de recunoscut întrucît beneficiază în mod deosebit de splenectomie. În mod

Scanned with OKEN Scanner

caracteristic vena splenică nu poate fi vizualizată sau, dimpotrivă, este dilatată pe un segment în amonte de obstacol. În raport cu sediul şi extinderea obstacolului, în vena mezenterică superioară şi vena portă se dezvoltă o circulaţie colaterală vizibilă ecografic, în care sînt implicate vena coronară, gastroepiploica şi venele gastrice scurte. De regulă sînt prezente varice ectopice gastrice. Varicele esofagiene se dezvoltă rar, numai dacă este solicitată vena coronară. Bolnavii prezintă frecvent HDS prin ruperea varicelor gastrice sau esofagiene. Principalele cauze ale blocajului venei splenice sînt: pancreatitele, cancerele (pancreatic, gastric, renal, suprarenal), limfoamele, pielonefrita secundară unei infecţii abdominale (apendicită, colecistită, abces pancreatic, boli inflamatoare intestinale etc.), malformaţii congenitale (atrezii, hipoplazii) (Sherlock, 1986). În unele cazuri, examenul ecografic evidenţiază trombul sau factorul compresiv extrinsec al venei splenice.

În HTP presinusoidală intrahepatică, în HTP sinusoidală şi în cea mai mare parte în HTP postsinusoidale se remarcă, pe lîngă modificările deja semnalate, alterarea structurii ecografice a ficatului şi repermeabilizarea venei ombilicale. În HTP postsinusoidală secundară unor boli cardiovasculare (stenoza mitrală sau tricuspidiană, pericardita constrictivă etc.), venele suprahepatice şi vena cavă inferioară sînt în mod caracteristic dilatate (Feingenbaum, 1988). În contrast cu acestea, în tromboza venelor suprahepatice (sindromul Budd-Chiari) venele suprahepatice au diametrul redus sau nu se văd deloc, fiind incluse într-un bloc tumoral. Ocazional, se pot vizualiza trombii venoşi (Boert şi colab., 1983; Black şi Friedman, 1989). Întrucît venele lobului caudat preiau o parte din sîngele venos hepatic, lobul caudat se hipertrofiază şi devine hipoecogen. Hipertrofia lobului caudat provoacă în unele cazuri compresia venei cave inferioare şi activarea compensatorie a sistemului venos azygos-hemiazygos (Hill şi colab., 1985). Blocajul venelor suprahepatice prin tumori hepatice, renale, suprarenale sau pancreatice este relativ uşor de stabilit ecografic. În 50—70% din cazuri, cauza trombozei venelor suprahepatice nu poate fi precizată.

Examenul ecografic contribuie la stabilirea planului terapeutic, evaluează rezultatele acestuia şi detectează eventualele complicaţii. De exemplu, în cazul HTP presinusoidale extrahepatice, îndeosebi prin afectarea venei splenice, splenectomia este curativă. În HTP secundară CH cu flux portal hepatofugal, anastomozele de tip portocav sînt contraindicate. În HTP postsinusoidală, prin tromboza venelor suprahepatice, diagnosticul ecografic permite începerea în timp util a tratamentului. Pe de altă parte tromboza şuntului distal splenorenal Warren este diagnosticată ecografic cu multă acurateţe (Franco şi Smadja, 1985; Bosch, 1985).

În concluzie, examenul ecografic ocupă o poziţie importantă în diagnosticul, tratamentul şi urmărirea bolnavilor cu HTP. În algoritmul de cercetare a HTP, ecografia este prima investigaţie şi — din ce în ce mai frecvent — singura necesară.

Fibroscopia esogastroduodenală este principala metodă de depistare a varicelor şi de diagnostic al HDS. Sensibilitatea metodei este de 90—95% în descoperirea varicelor esofagiene şi de 70—90% în precizarea cauzei HDS (Vennes şi Silverstein, 1983; Steer şi Sileu, 1983). Examenul fibroscopic descoperă, în raport cu alte metode, cu 30—40% mai multe varice esofagiene şi permite totodată identificarea varicelor cu risc de sîngerare, în vederea sclero-terapiei. Metoda reclamă abilitate şi antrenament. Riscul accidentelor în

Scanned with OKEN Scanner

centrele cu experienţă este de 1% (sîngerare, perforare, aspiraţie etc.). În algoritmul de investigaţii al HTP, fibroscopia succede ecografiei şi înlocuieşte toate celelalte metode de depistare a varicelor în segmentul esogastroduodenal. Descoperirea varicelor constituie o dovadă de HTP şi declanşează o procedură de supraveghere şi tratament în vederea profilaxiei HDS. Absenţa varicelor, mai ales a celor esofagiene, nu exclude diagnosticul de HTP. În HTP presinusoidală extrahepatică, frecvenţa varicelor esofagiene este redusă, dacă obstacolul portal este în amonte de vena coronară.

Tomografia computerizată (TC) dinamică reprezintă un real progres în explorarea imagistică a HTP. TC dinamică vizualizează axul splenorenal, şunturile portosistemice, inclusiv varicele esofagiene, şi oferă un maxim de date morfologice asupra organelor limitrofe venei splenice şi porte. Rezoluţia metodei este superioară ecografiei, dar, întrucît ecografia are capacitatea de a examina într-o infinitate de planuri, vena splenică, vena mezenterică superioară şi unele şunturi portosistemice sînt mai bine vizualizate ecografic. TC are acurateţe diagnostică superioară ecografiei în explorarea venei porte, a şunturilor retroperitoneale, în depistarea factorilor compresivi extravasculari şi în diagnosticul HTP postsinusoidale prin tromboza venelor hepatice (sindromul Budd-Chiari). Într-un studiu prospectiv, efectuat pe 24 de cazuri de HTP presinusoidală extrahepatică, verificate angiografic, şi în 16 cazuri verificate operator, Georgescu şi colab. (1989) constată: vîrsta redusă a cazurilor (69% sub 30 de ani), frecvenţa redusă a ascitei (30%), sensibilitatea diagnostică maximă în depistarea HTP (100%) şi bună în localizarea obstacolului (79%). Blocajele din hilul ficatului şi parapancreatice distale au fost întotdeauna vizualizate, în timp ce acelea de pe traiectul venei splenice şi mezenterice superioare au fost vizualizate într-o proporţie de numai 79%. Autorii conchid că TC oferă, cu un minimum de riscuri, un volum ridicat de informaţii asupra morfologiei şi funcţiei axului splenoportal. TC se încadrează în investigaţia HTP între examenul ecografic şi splenoporto- sau angiografie. TC se practică facultativ atunci cînd examenul ecografic nu este concludent (Dewbury şi colab., 1985). TC urmează întotdeauna examenului ecografic şi precedă splenoporto- sau angiografia, dacă există indicaţie chirurgicală.

Splenoportografia izotopică, introdusă de Greenlaw şi Schwartz în 1961, este folosită ocazional în unele centre pentru vizualizarea axului splenoportal şi a circulaţiei de şunt portosistemice (Kashiwagi şi colab., 1988). Rezoluţia metodei este inferioară ecografiei şi splenoportografiei cu substanţă de contrast. Recent, un grup de autori reactualizează metoda pentru măsurarea fluxului şi a velocităţii portale. După aceştia, splenoportografia izotopică este o metodă simplă, rapidă şi puţin invazivă, cu ajutorul căreia se poate determina fluxul venos portal efectiv hepatic şi fluxul prin şunturile extra- şi intrahepatice. Fiabilitatea metodei este redusă. În 30% din cazuri metoda nu dă rezultate concludente (Bourguet şi colab., 1984).

Splenoportografia cu substanţă de contrast a fost multă vreme cea mai răspîndită metodă de vizualizare a axului splenoportal şi a circulaţiei de şunt portosistemice. Principalele avantaje ale metodei sînt: rezoluţie înaltă, simplitate în execuţie şi număr redus de accidente (hemoragie intraperitoneală). Neajunsurile metodei constau în caracterul invaziv şi interpretarea dificilă a rezultatelor, dacă axul splenoportal nu este încărcat suficient. Principalele cauze ale opacifierii insuficiente a axului splenoportal sînt: injectarea greşită

Scanned with OKEN Scanner

intraperitoneală, cantitatea redusă de substanță de contrast, circulație de șunt portosistemic crescută, flux venos portal retrograd (Sherlock, 1986). Indicațiile splenoportografiei sînt: diagnosticul HDS, al splenomegaliei și verificarea permeabilității șunturilor chirurgicale decompresive portale. Splenoportografia verifică permeabilitatea axului splenoportal, precizează sediul și întinderea obstacolului, decelează prezența circulației de șunt portosistemic, inclusiv varicele esofagiene, apreciază gradul de perfuzie hepatică și eficiența chirurgiei decompresive portale. Rezoluția metodei este superioară ecografiei și arteriografiei mezenterice (faza venoasă) și permite totodată cu această ocazie măsurarea presiunii venoase portale intrasplenice. Frecvența accidentelor este semnificativ mai mică în raport cu celelalte metode directe de opacifiere a axului splenoportal (transhepatic, transombilical, transabdominal). Splenoportografia rămîne o metodă simplă și eficace în explorarea HTP, mai ales presinusoidală, și ocupă în algoritmul de investigație al HTP o poziție imediat premergătoare chirurgiei, după tomografia computerizată.

Angiografia selectivă, celiacă sau mezenterică superioară este o metodă indirectă de opacifiere a axului splenoportal. Substanța radioopacă injectată intraarterial se reîntoarce și vizualizează vena splenică și portală (timpul venos) cu o rezoluție inferioară splenoportografiei. Dacă obstacolul este localizat la nivelul venei splenice, este de preferat injectarea substanței radioopace în artera splenică. Principalul avantaj al metodei constă în opacifierea sistemului arterial și identificarea pe această cale a fistulelor arteriovenoase, anevrismelor, hemangioamelor și proceselor înlocuitoare de spațiu hepatic. Frecvența accidentelor este inferioară splenoportografiei. Angiografia este indicată în: diagnosticul HDS, al HTP atunci cînd există suspiciunea unei fistule arteriovenoase sau formațiuni compresive intrahepatice, mai ales de natură vasculară (anevrism, hemangiom), și în toate cazurile de HTP cu indicație chirurgicală.

Biopsia hepatică se folosește pentru diferențierea HTP de origine presinusoidală extrahepatică de HTP presinusoidală intrahepatică și de HTP sinusoidală, la care testele biochimice și celelalte metode imagistice hepatice nu pot identifica sediul și cauza barajului portal. În HTP presinusoidală extrahepatică aspectul histologic este normal (Sherlock, 1985). În HTP presinusoidală și în HTP sinusoidală intrahepatică, modificările histologice sînt evidente. Biopsia hepatică diferențiază forma presinusoidală necirotică de HTP de forma sinusoidală, reprezentată în majoritatea cazurilor de CH. Recunoașterea HTP presinusoidale și sinusoidale necirotice este importantă, avînd în vedere prognosticul mai bun și posibilitatea unui tratament etiologic (tuberculoza, schistosomiaza) sau patogenic (sarcoidoza, sindroamele limfo- sau mieloproliferative etc.) (Benhamou și Lebrec, 1985).

În concluzie, algoritmul de investigație imagistică a HTP începe cu examenul ecografic. Fibroscopia esogastroduodenală se practică indiferent de rezultatul examenului ecografic, ținînd seama de sensibilitatea diagnostică ridicată. Examenul TC este rezervat cazurilor nerezolvate de ecografie. Splenoportografia și angiografia selectivă celiacă au indicație în cazurile de HTP neelucidate de TC și pentru toate cazurile cu indicație chirurgicală. Puncția-biopsie hepatică se efectuează cu scopul de a diferenția HTP necirotică de CH și de a preciza cauza HTP necirotice intrahepatice.

Studii morfologice, efectuate în ultimii ani, au adus precizări importante în ceea ce privește sediul și natura obstacolului în HTP intrahepatică, ciro-

Scanned with OKEN Scanner

tică și necirotică. Fluxul portal este blocat intrahepatic la diverse niveluri de către: nodulii de regenerare hepatocitară, fibroza portală și lobulară, ocluzia micilor venule portale, colagenizarea spațiului Disse, hipertrofia hepatocitelor și a celulelor endoteliale sinusoidale, scleroza venulelor hepatice etc. (Huet și colab., 1985; Benhamou și Lebrec, 1985). Modificările histologice variază cantitativ și calitativ, în raport cu etiologia și durata bolii. Întrucît gradul de obstrucție portală și de reversibilitate terapeutică a leziunilor hepatice este inegal, rezultă că HTP intrahepatică formează un grup neomogen, ca prognostic și tratament. O primă diferențiere s-a făcut între HTP necirotică, cu prognostic și posibilități de tratament etiologic sau patogenic mai bune decît în cazul HTP cirotice. În ultima vreme, se insistă în cadrul HTP asupra unor diferențe terapeutice și prognostice în raport cu etiologia CH.

După unii autori, în *CH alcoolică* barajul portal este în principal exercitat de hepatocitele hipertrofiate, colagenizarea spațiului Disse, capilarizarea sinusoidelor și numai într-o mică măsură de scleroza venulelor hepatice, fibroza portală și nodulii de regenerare hepatocitară. Studii morfometrice demonstrează o strînsă corelație între dimensiunea hepatocitelor, presiunea intraparenchimatoasă hepatică și nivelul presiunii portale. Astfel, în ficatul alcoolic aria hepatocitelor crește de la $1\,692 \pm 63^2 \times$ la $2\,308 \pm 76^2$, presiunea intrahepatică de la $10{,}4 \pm 0{,}9$ mmHg la $19{,}3 \pm 2{,}3$ mmHg, iar presiunea portală de la $11{,}7 \pm 0{,}8$ mmHg la $20{,}4 \pm 0{,}9$ mmHg (Crossley și colab., 1985). Hipertrofia hepatocitelor se produce prin încărcarea acestora cu lipide (+72%), apă (+55%), proteine (+45%) etc. Întrucît capsula Glisson este semirigidă, hipertrofia hepatocitelor provoacă creșterea presiunii intrahepatice și comprimarea circulației portale. Colagenizarea spațiului Disse este considerată un fenomen secundar HTP, de răspuns la creșterea presiunii portale, întocmai ca și modificările peretelui arterial și capilar la creșterea presiunii arteriale în circulația sistemică. Pentru aceasta pledează concordanța mai bună a HTP cu hipertrofia hepatocitelor (95%), decît cu colagenizarea spațiului Disse (35%) (Blendis și colab., 1982). Capilarizarea sinusoidelor hepatice prin formarea unei membrane bazale — în mod normal absentă — constituie, de asemenea, un efect al creșterii presiunii portale (Huet și colab., 1985). Colagenizarea spațiului Disse și capilarizarea sinusoidelor hepatice cresc rezistența intrahepatică și măresc la rîndul lor presiunea portală, astfel încît între modificările microcirculației hepatice și nivelul presiunii portale se formează un cerc vicios. Dacă aceste observații vor fi confirmate în viitor, atunci terapia antifibrozantă cu colchicină și cea de supresie a metabolismului oxidativ hepatocitar cu propiltiouracil va cunoaște o nouă dezvoltare.

Colchicina este un alcaloid cu proprietăți antiinflamatoare, antimitotice și antifibrozante. Efectele colchicinei sînt strîns legate de distrugerea sistemului microtubular celular. Ruperea sistemului microtubular afectează diviziunea celulară, chemotactismul, chemochineza, translocarea și excreția unor produși celulari (Wallace, 1985). Studii efectuate în culturi de celule au arătat cum colchicina reduce încorporarea prolinei în colagen cu 50% și scade rata de sinteză și translocarea procolagenului celular (Mansour și colab., 1988).

Scanned with OKEN Scanner

Totodată, s-a constatat creşterea nivelului de activitate a colagenazei şi de eliminare urinară a hidroxiprolinei (Rojkind şi Kershenobich, 1982). Pe de altă parte, gradul ridicat de reversibilitate a leziunilor hepatice induse de alcool şi evoluţia lor favorabilă sub colchicină au fost demonstrate atît pe modelul experimental de şobolan cirotic (Tanner şi colab., 1981; Valenzuela, 1981), cît şi în ciroza biliară primitivă (Kaplan şi colab., 1986) şi în CH activă alcoolică (Kershenobich şi colab., 1988). Noi înşine am constatat pe un lot de 100 de bolnavi cu CH trataţi cu colchicină 1 mg/zi, zilnic, în medie 17,4 luni, ameliorarea sindromului de colestază intrahepatică, îndeosebi la subgrupul CH de etiologie alcoolică (Buligescu şi Voiculescu, 1990). Cu toate acestea, ne exprimăm prudenţa în interpretarea rezultatelor, avînd în vedere efectul favorabil al abstinenţei alcoolice şi unele greşeli metodologice ale studiilor citate (Boyer şi Ransohoff, 1988).

Într-un studiu experimental, efectuat recent pe 24 de babuini, la care 50% din nevoile energetice au fost furnizate de alcool, Miyakawa şi colab. (1985) constată că nivelul presiunii portale corelează cu grosimea fibrozei perivenulare hepatice şi cu gradul de fibroză perisinusoidală şi nu depinde de dimensiunile hepatocitelor, de conţinutul acestora în triacilglicerol şi proteine sau de volumul ficatului. Mai mult, prin biopsii seriate, autorii demonstrează că fibroza perivenulară hepatică este o leziune precoce şi premergătoare apariţiei HTP. De asemenea, fibroza perisinusoidală (colagenizarea spaţiului Disse), prin transformarea celulelor Ito în celule tranziţionale secretante de colagen, precedă instalarea HTP, ceea ce sugerează o relaţie de tip cauză-efect între constituirea fibrozei presinusoidale şi apariţia HTP. Fără a nega rolul hipertrofiei hepatocitare în patogeneza HTP, autorii conchid că fibroza perivenulară şi perisinusoidală joacă un rol fundamental în apariţia HTP din ficatul alcoolic.

Indiferent de controversele privind importanţa hipertrofiei hepatocitare şi a fibrozei perisinusoidale şi perivenulare hepatice, acestea, împreună cu nodulii de regenerare hepatocitară şi fibroza portală, generează mai frecvent şi precoce HTP în CH alcoolică, faţă de CH virală. Potenţialul reversibil al leziunilor din ficatul alcoolic imprimă însă HTP o evoluţie mai bună decît în CH virală.

În *CH virală*, cu leziuni de hepatită cronică activă, rezistenţa portală este în principal localizată presinusoidal (infiltrat inflamator portal şi periportal, fibroză portală) şi sinudsoidal (hipertrofia hepatocitelor şi a celulelor sinusoidale). Exceptînd infiltratul inflamator, celelalte leziuni au un grad redus de reversibilitate (Crossley şi colab., 1985). În ciroza biliară primitivă leziunile debutează şi rămîn pentru o perioadă de timp (stadiile I şi II) localizate exclusiv portal, unde comprimă şi obliterează venulele portale terminale. HTP are caracter presinusoidal (Kaplan, 1987; Terada şi colab., 1987).

În concluzie, studii morfologice recente demonstrează caracterul heterogen al CH în raport cu modificările histologice şi răsunetul acestora asupra patogenezei HTP. Deosebirile histologice sînt determinate de etiologie şi de stadiul bolii şi imprimă HTP particularităţi terapeutice şi prognostice. În CH alcoolică leziunile hepatice şi HTP evoluează favorabil după abstinenţa alcoolică.

Scanned with OKEN Scanner

Hemoragia digestivă superioară în ciroza hepatică

Mecanismul de rupere a varicelor esofagiene în CH a făcut în ultimii ani obiectul a numeroase cercetări. În general, se confruntă două teorii: cea a ruperii varicelor prin eroziune, sub acțiunea acidopeptică a sucului gastric, și cea a exploziei varicelor, datorită creșterii presiunii intravariceale. Teoria ruperii prin eroziune este mai veche și se sprijină pe observații endoscopice (Liebowitz, 1961; Polish, 1961) și necroptice (Chiles și colab., 1953; Wagenknecht și colab., 1953). Cercetări recente de manometrie (Stanciu și colab., 1981) și pH-metrie (Simpson și Conn, 1968) esofagiană, efectuate pe bolnavi cu CH și HDS, nu au evidențiat modificări ale sfincterului esofagian inferior sau reflux gastroesofagian. De asemenea, încercările de a reduce nivelul aciditații sucului gastric cu blocante de H_2-receptor nu au prevenit HDS și recidivele acesteia în CH (Collins și Langman, 1985; Rector, 1986). Totodată, frecvența esofagitei de reflux, diagnosticată bioptic sub control endoscopic sau intraoperator, nu diferă semnificativ între bolnavii cu HDS secundară ruperii varicelor esofagiene și un lot de control. Toate aceste date conduc la concluzia că refluxul gastroesofagian nu joacă un rol important în ruperea varicelor esofagiene.

Numeroase observații sugerează că varicele esofagiene se rup prin explozie, datorită creșterii presiunii intravariceale. Conform legii lui Laplace, tensiunea din peretele unei sfere și, deci, probabilitatea acesteia de a se rupe, variază direct proporțional cu raza sferei și invers proporțional cu grosimea peretelui. Studii prospective endoscopice demonstrează că, odată cu evoluția CH și creșterea nivelului presiunii portale, dimensiunile varicelor cresc și grosimea peretelui scade. Între dimensiunile varicelor și riscul ruperii acestora este o strînsă corelație. Din totalul varicelor rupte, 85—89% sînt varice medii și mari (gradele IV și V). (Lebrec și colab., 1980; Rector și Reynolds, 1985). Cu toate acestea, între nivelul presiunii portale, măsurat direct sau prin PVHI, și riscul de rupere a varicelor esofagiene nu există o strînsă legătură. Sînt citate cazuri de rupere a varicelor esofagiene la bolnavi fără ascită și cu nivelul presiunii portale sub 10 mmHg (Reynolds, 1982). Totodată, s-a constatat că în 10—15% din cazuri se rup varicele de dimensiuni mici. Într-un studiu anatomopatologic efectuat pe 39 de cazuri de CH care au decedat prin HDS, noi am observat că în 23% din cazuri HDS s-a produs prin ruperea varicelor esofagiene mici, localizate în ultimii 2 cm ai esofagului (Voiculescu, 1988). Aceste observații ne conduc la concluzia că mecanismul de rupere a varicelor esofagiene nu poate fi redus la acțiunea unui singur factor.

Varicele esofagiene se rup atunci cînd nivelul presiunii intravariceale depășește limita de rezistență mecanică a peretelui variceal. Orice factor care mărește presiunea intravariceală sau reduce rezistența mecanică a peretelui variceal favorizează, ipotetic, ruperea varicelor esofagiene. Absența unui suport mecanic eficient la nivelul esofagului și presiunea intratoracică negativă explică de ce varicele esofagiene cresc și se rup mai repede decît alte varice. Creșterea nivelului presiunii portale este factorul patogenic determinant. Lipsa unei corelații perfecte între nivelul presiunii portale și riscul de rupere a varicelor esofagiene demonstrează coparticiparea altor factori (starea trofică a peretelui varicos, gradul de permeabilitate a comunicantelor) și legătura imperfectă între variațiile presiunii portale și intravariceale. Astfel, numeroase studii endoscopice atrag atenția că riscul de rupere este semnificativ mai

Scanned with OKEN Scanner

mare la varicele esofagiene care prezintă pereți subțiri, decolorați, cu microtelangiectazii sau microvaricozități (Lebrec, 1980; Garcia-Taso și colab., 1983; Rector și Reynolds, 1985). De asemenea, analiza gradului de permeabilitate a comunicatelor venoase care asigură legătura între circulația venoasă superficială și profundă, prin examen ecografic Doppler pulsatil endoscopic cu substanță de contrast, a arătat că varicele esofagiene care nu beneficiază de drenaj venos prin comunicante sînt la risc de rupere (McCormack și colab., 1983). Totodată, variațiile mari regionale ale fluxului venos de șunt portosistemic, în raport cu sediul blocajului portal și starea șunturilor, determină gradul redus de corelație între nivelul presiunii portale și presiunea intravariceală.

Factorii de risc ai ruperii varicelor esofagiene în CH au fost amplu investigați în ultimii ani. Cunoașterea acestora permite identificarea și tratarea cazurilor cu risc de sîngerare crescut. Nu dispunem de criterii clinice sau biochimice precise pentru evaluarea riscului HDS. Asocierea dintre HDS și ascită, icter, hiperbilirubinemie, hipoalbuminemie nu este cauzală și reflectă creșterea incidenței HDS, paralel cu vechimea CH și nivelul presiunii portale (Voiculescu, 1988). Deși măsurătorile de presiune și debit în vena portă sau azygos ne oferă indicații prețioase, tehnicile sînt invazive, costisitoare și nu pot fi practicate curent. Fibroscopia esofagiană este considerată metoda de elecție pentru evaluarea riscului de HDS. Studii prospective endoscopice au arătat că riscul de rupere este mai mare pentru varicele mari (gradele IV și V), localizate pe ultimii 2 cm ai esofagului, cu modificări trofice ale peretelui (perete palid, cu microtelangiectazii sau microvaricozități, pete roșii etc.). Ipotetic, orice varice esofagian se rupe. Riscul HDS imediate se consideră înlăturat odată cu sclerozarea ultimului varice. Riscul HDS îndepărtate rămîne prezent, întrucît după scleroterapie varicele esofagiene se refac.

Studii prospective au arătat că în CH frecvența resîngerării la 5 ani este de 70—77%, în majoritatea cazurilor din același loc (Schalm și Van Buuren, 1985). Recidivele HDS sînt mai frecvente în HTP presinusoidală necirotică, în CH alcoolică, în stadiile funcționale Child B și C și în primele zile după HDS inaugural. Frecvența resîngerării este de 30—38% în primele trei zile, crește la 60% după prima săptămînă și se plafonează la 65—77% după un an.

Prognosticul HDS în CH. Principala cauză a HDS în CH este ruperea varicelor esofagiene gastrice (43—75%), urmată de gastrită erozivă (20—42%), sindromul Mallory-Weiss (15—20%), ulcerul gastric sau duodenal (10—12%) și alte cauze rare (varice duodenale, angiodisplazie etc.) (Boss, 1987; Voiculescu, 1988). Studii endoscopice au arătat că 1/5 din varicele rupte sînt gastrice și în 1—3% din cazuri, ectopice (duodenale, jejunale, rectale, peritoneale, urinare etc.) (Lebrec și Benhamou, 1985).

În 50—68% din cazuri, HDS secundară ruperii varicelor esofagiene se oprește spontan (Bernau și Rueff, 1985). Rata de supraviețuire la 6 luni este de 61—92%, la un an — 54—83% și la 5 ani — 30—38%, cu o durată medie de supraviețuire de 32 de luni (Conn, 1985; Bass, 1987). Analiza discriminativă multivariativă a relevat că principalii factori de prognostic ai HDS în CH prin ruperea varicelor esofagiene sînt: starea funcțională a ficatului, numărul recidivelor hemoragice și etiologia CH. Rata de supraviețuire este

Scanned with OKEN Scanner

mai mare în stadiile inițiale ale CH, după primul episod HDS, în HTP necirogene și în CH alcoolică. Astfel, mortalitatea la o lună este sub 10% în stadiul Child A și de 45% în stadiul Child C, de 24%, respectiv 75%, după un an. La stadii funcționale egale, mortalitatea recidivelor HDS este de 2-3 ori mai mare comparativ cu a primului episod HDS (Rector și Reynolds, 1985).

Tratamentul HDS în ciroza hepatică

Se subdivide în tratament profilactic și curativ al HDS. Tratamentul profilactic se diferențiază, la rîndul lui, în tratament profilactic al primului episod hemoragic și tratament profilactic al recidivelor hemoragice.

Tratamentul profilactic al primului episod HDS urmărește prevenirea ruperii varicelor esofagiene și creșterea duratei de viață a bolnavilor.

În ultimii ani au apărut un mare număr de studii privind profilaxia primului episod HDS în CH. Concluziile acestora sînt contradictorii și neconvingătoare (From, 1987; Boss, 1987). Contradicțiile sînt generate de numărul mic de cazuri, insuficient pentru a releva statistic diferențe mici dar reale (eroare de tip II) și structura neomogenă a loturilor în ceea ce privește etiologia și stadiul funcțional al CH (Conn, 1985; Voiculescu, 1988). Pentru a anula o parte din aceste neajunsuri, un grup de experți conduși de Pagliaro, Burroughs și Lebrec (1989) au reevaluat, prin metaanaliză, 59 de studii randomizate cu lot de control publicate pînă în 1989.

Șuntul portocav cu scop profilactic a redus în toate cele patru studii publicate frecvența primului episod HDS (Conn, 1965; Jackson, 1968; Resnick, 1969; Conn, 1972). Riscul relativ reunit al HDS din toate studiile (RRR) a fost coborît la 0,4. Cu toate acestea, șuntul portocav profilactic este abandonat, deoarece în 3 din 4 studii mortalitatea a crescut (RRR 1,9) iar frecvența encefalopatiei portale postșunt a atins niveluri ridicate (RRR 2,7). Introducerea unor operații mai fiziologice (șuntul distal splenorenal Warren, tehnica nedecompresivă Inokuchi etc.) n-a reușit să reducă semnificativ mortalitatea.

Scleroterapia variceală endoscopică profilactică, practicată intra- și/sau perivariceal cu polidocanol sau tetradecyl s-a impus față de termo- sau fotocoagularea laser. Între 1982 și 1989 s-au publicat 13 studii de scleroterapie variceală profilactică, cu lot de control netratat. Frecvența HDS după scleroterapie a scăzut în 9 studii și a crescut în 4, cu valoarea RRR 0,5. Mortalitatea a scăzut în 9 studii, a rămas nemodificată în unul (Fleig, 1988) și a crescut în 3 (Koch, 1986; Gregory, 1987; Santangello, 1988) cu RRR 0,7 (Pagliaro și colab., 1989). Cele mai bune rezultate au fost raportate de primii comunicatori (Paquet, 1982; Witzel, 1985; Saggioro, 1986). Astfel, pe un interval mediu de urmărire de doi ani, Paquet constată că frecvența primului episod HDS este de 6% în lotul tratat, față de 66% în lotul martor, iar mortalitatea, de 21% față de 55% (Witzel și colab., 1985). Aceste rezultate încurajatoare au fost criticate pentru rata crescută a mortalității în grupul martor (42—55%). Recent, două studii nord-americane (Gregory, 1987 și Santangello, 1988) raportează creșterea frecvenței HDS și a mortalității determinate de sîngerare: 75% față de 15% în grupul de control. Autorii recomandă abandonarea scleroterapiei profilactice (Santangello și colab., 1988). Și aceste studii au fost criticate pentru erori de metodologie (număr mic de cazuri, perioadă scurtă de observație) și de analiză statistică (Lashner, 1988; Stampfer, 1988). Surprinde, totodată, rata neobișnuit de mare a HDS după scleroterapie.

Scanned with OKEN Scanner

Scleroterapia nu-şi poate preciza locul în profilaxia primului episod HDS, prin studii defectuos organizate şi analizate. Gradul ridicat de heterogenitate a rezultatelor împiedică formularea unor concluzii valabile. Aparent, nu există avantaje în raport cu agentul sclerozant (polidocanol sau tetradecyl) sau tehnica de injectare folosită (intra- şi/sau paravariceal). Cu toate acestea, injectarea unuia sau a două varice pe pereţi opuşi creşte fluxul venos spre varicele încă nesclerozate, aflate la risc de sîngerare (Snady, 1988).

Profilaxia farmacologică a primului epidsod HDS a fost încercată cu blocante de $beta_2$-receptori selective (ICI-118551-betaxol) şi neselective (propranolol, nadolol), nitraţi (nitroglicerină, isosorbid-dinitrat, Nitroderm), blocante ale canalelor de calciu (nifedipin şi verapamil), antagonişti ai serotoninei (ketanserin, ritanserin), $alfa_1$-agonişti centrali (clonidină), $alfa_1$-blocante periferice (prazosin), inductori ai contracţiei sfincterului esofagian inferior (domperidone, metoclopramidă) şi blocante ale receptorilor H_2 (cimetidină). Dintre acestea, blocantele de beta-receptori, nitraţii, antiserotoninicele şi constrictorii sfincterului esofagian inferior scad presiunea portală şi/sau reduc fluxul venos variceal. Blocantele canalelor de calciu (Merkel şi colab., 1988), $alfa_1$-blocantele periferice (Mills şi colab., 1984), $alfa_1$-agoniştii centrali (Willett şi colab., 1985) şi blocantele H_2 (Mac Dougall, 1985) au fost abandonate din diverse motive.

Propranololul provoacă vasoconstricţia arteriolelor splanhnice ($beta_2$-blocaj) şi scăderea debitului cardiac ($beta_1$-blocaj). După propranolol injectat i.v., debitul splanhnic scade cu 29 %, fluxul portal cu 30%, fluxul în vena azygos cu 32—40% şi presiunea portală cu 10—15% (Price, 1967; Bosch şi colab., 1982; Galés şi colab., 1983; Kravetz şi colab., 1984). Răspunsul terapeutic este inegal. Răspund mai bine bolnavii cu CH de etiologie alcoolică, în stadiile iniţiale A şi B după Child (Lebrec şi colab., 1981; Burroughs şi colab., 1983). Diferenţele sînt determinate de cel puţin doi factori: raportul dintre alfa- şi $beta_2$-receptorii adrenergici şi starea hiperdinamică a circulaţiei. În CH alcoolică, nivelul de activitate a sistemului nervos simpatic, evaluat prin dozarea noradrenalinei plasmatice, este crescut, ceea ce explică caracterul hiperdinamic al circulaţiei şi răspunsul terapeutic mai bun al HTP la blocantele beta-adrenergice (French, 1979; Bichet şi colab., 1982; Henriksen şi colab., 1987).

S-au publicat cinci studii în legătură cu efectul profilactic al propranololului asupra primului episod HDS. În toate cinci, frecvenţa primului episod HDS a scăzut semnificativ cu RRR 0,5. Frecvenţa mortalităţii a scăzut în trei studii (Pascal, 1987; Ideo, 1988; Bosch, 1988), a rămas nemodificată în unul (Lebrec, 1988) şi a crescut în altul (Studiul Multicentric Italian, 1988). Rezultatele sînt omogene statistic (Pagliaro, 1989). Cu toate acestea, efectele tratamentului asupra mortalităţii nu sînt concludente. Propranololul creşte mortalitatea nelegată de HDS în stadiile funcţionale avansate ale CH, prin scăderea perfuziei şi agravarea insuficienţei hepatice (Rector, 1986; Terada şi colab. 1987: Pomier-Layrargues şi colab., 1987; Vinel şi colab., 1988). Recent, Conn atrage atenţia asupra riscurilor administrării necontrolate a propranololului, în afara unor centre specializate (Conn, 1988).

În concluzie, beta-blocantele reduc riscul primului episod HDS, dar cu rezultate neclare asupra mortalităţii. Scleroterapia variceală profilactică furnizează rezultate neclare, atît asupra profilaxiei HDS, cît şi asupra morta-

Scanned with OKEN Scanner

lității. Extinderea cercetărilor este necesară. Pe de altă parte, chiar și în condițiile unui tratament eficace, profilaxia nu se aplică în toate cazurile, întrucît numai 1/3 dintre bolnavii cu CH și varice sîngerează. Dintre aceștia, 30% au HDS preterminală și prevenirea ei nu influențează mortalitatea (Burroughs și colab., 1986; Terblanche și colab., 1989). Reiese clar că, de fapt, numai 1/4 dintre bolnavii cu CH și varice esofagiene prezente au indicație de tratament profilactic HDS. Pînă în prezent nu dispunem de criterii sigure și accesibile cu ajutorul cărora să poată fi identificați bolnavii cu risc de sîngerare. Examenul endoscopic al esofagului a furnizat cele mai bune criterii de prognostic, dar rezultatele sînt contradictorii: Paquet (1982) reușește să prognozeze sîngerarea în 2/3 din cazuri, în timp ce Inokuchi (1984), numai în 2% din cazuri. Recent (1988) un grup de endoscopiști italieni stabilesc un index de prognostic HDS bazat pe stadiul funcțional CH după Child, dimensiunea și aspectul endoscopic al varicelor. Cu ajutorul lui, autorii identifică un grup de bolnavi la care riscul HDS depășește 65% pe an. Rezultatele profilaxiei HDS sînt dependente atît de progresele terapeutice viitoare, cît și de perfecționarea mijloacelor de identificare a bolnavilor cu risc crescut de HDS.

Tratamentul profilactic al recidivelor HDS urmărește prevenirea resîngerărilor și scăderea mortalității. Aceste obiective sînt parțial atinse de operațiile de șunt portocav, scleroterapie variceală și de administrarea propranololului.

Șuntul portocav scade semnificativ frecvența recidivelor HDS în comparație cu loturile de control fără tratament (RRR 0,1). Mortalitatea a crescut într-un studiu (Rueff, 1976) și a scăzut în celelalte trei (Jackson, 1971; Resnick, 1974; Reynolds, 1981), dar în ansamblu diferențele față de lotul martor nu sînt semnificative statistic (RRR 0,7). Numărul mic de cazuri lasă deschisă posibilitatea apariției unei erori statistice de tip II. Totodată s-a constatat că lotul lui Rueff se diferențiază de celelalte trei loturi prin vîrsta mai înaintată a bolnavilor și prin intervalul de timp sîngerare-operație mai scurt. Frecvența encefalopatiei severe postșunt a crescut semnificativ (RRR 7,4) față de lotul martor, ceea ce a stimulat elaborarea unor noi tehnici chirurgicale decompresive portale.

Șuntul distal splenorenal Warren își propune reducerea frecvenței encefalopatiei portale postșunt prin conservarea fluxului venos portal spre ficat. Operația derivă electiv sîngele din esofagul inferior și fornix spre vena stîngă, via splină, fără afectarea fluxului venos mezenteric. Șase studii dublu-orb randomizate au comparat eficacitatea terapeutică și frecvența encefalopatiei portale între șuntul portocav și șuntul splenorenal distal Warren. Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește frecvența recidivelor HDS (RRR 0,9) și mortalitate (RRR 1,1). În trei studii, incidența encefalopatiei portale *imediate* a fost mai mică în lotul cu șuntul splenorenal distal Warren, dar diferențele n-au atins niveluri semnificative statistic. Incidența encefalopatiei portale *severe* a fost semnificativ statistic mai mică în lotul cu șunt Warren, dar dispersia mare a valorilor reflectă un grad ridicat de heterogenitate a rezultatelor (Pagliaro și colab., 1989). În alegerea tipului de șunt trebuie ținut seama și de faptul că șunturile de tip portocav împiedică practicarea transplantului hepatic, în timp ce șuntul splenorenal distal Warren are o rată ridicată de trombozare (18%) și răspuns terapeutic prost în CH alcoolică (Franco și Smadja, 1985).

Scanned with OKEN Scanner

Scleroterapia variceală endoscopică a redus în mod semnificativ (în şapte studii din opt) frecvenţa recidivei HDS (RRR 0,5) şi mortalitatea (RRR 0,6). Scleroterapia este singura metodă care fără echivoc eradichează varicele esofagiene şi previne eficient resîngerările. Controversele tehnice nu fac obiectul acestei prezentări. Numărul mic de studii şi bolnavi nu permite formularea unor concluzii. Varicele care recidivează sînt sclerozate. Cu toate acestea, 48—58% dintre bolnavii cu varice sclerozate fac resîngerări (Terblanche, 1983; C.E.V.S.P., 1984; Westaby şi colab., 1985). Aceste cazuri candidează la operaţii de şunt decompresiv.

Propranololul a redus în mod semnificativ frecvenţa recidivelor HDS în toate cele opt studii publicate (RRR 0,4). Mortalitatea a scăzut în şase studii (Lebrec, 1984; Burroughs, 1983, Gatta, 1987; Mills, 1987; Colombo-PROP, 1987; Colombo-ATE, 1987) şi a crescut în două studii (Villneuve, 1987; Queniet, 1987), astfel încît RRR (0,7) nu s-a modificat semnificativ. Analiza unor subgrupe de bolnavi a arătat că rata răspunsurilor favorabile este semnificativ mai mare în CH alcoolică şi stadiile Child A sau B (Pagliaro şi colab., 1989).

Studii comparative dublu-orb randomizate între operaţiile de şunt selective sau neselective şi scleroterapia variceală endoscopică au arătat că în toate cinci frecvenţa recidivelor hemoragice a fost semnificativ mai mică în lotul tratat cu şunt (RRR 0,2). Mortalitatea după operaţiile de şunt a scăzut în trei studii (Teres, 1987; Rikkers, 1987; Karula, 1987) şi a crescut în două studii (Warren, 1986; Cello, 1987). Diferenţele nu sînt semnificative statistic (RRR 1,1).

Scleroterapia variceală endoscopică a fost comparată cu propranololul în cinci studii. Nu s-au constatat diferenţe semnificative statistic între cele două tratamente, în ceea ce priveşte frecvenţa recidivelor HDS (RRR 0,7) sau mortalitatea (RRR 1,1).

Operaţia de transsecţie şi devascularizarea esofagiană Sugiura a redus în mod semnificativ rata recidivelor HDS. Numărul relativ mic de cazuri nu permite încă formularea unor concluzii asupra locului ocupat de operaţia Sugiura în tratamentul HDS.

Transplantul hepatic se practică în HDS instalată la bolnavii cu insuficienţă hepatică severă: CH, sindrom Budd-Chiari, hepatom (Terblanche, 1989; Lantz şi colab., 1989).

Toate aceste date conduc la concluzia că scleroterapia este metoda de elecţie pentru prevenirea recidivelor HDS prin ruperea varicelor esofagiene în CH. Operaţiile de şunt sînt mai eficiente în prevenirea recidivelor HDS faţă de scleroterapie, dar nu influenţează semnificativ mortalitatea şi se însoţesc de o rată ridicată a encefalopatiei portale postşunt, astfel încît chirurgia decompresivă portală este rezervată cazurilor necontrolate de scleroterapie. Deşi între propranolol şi scleroterapie nu apar diferenţe semnificative statistic în prevenirea recidivelor HDS şi reducerea mortalităţii, scleroterapia deţine un avantaj, cel puţin la categoria bolnavilor cu risc crescut de recidivă HDS. Heterogenitatea rezultatelor, observată în studiile care au comparat propranololul cu scleroterapia, sugerează existenţa unor subgrupe de bolnavi care ar beneficia într-o mai mare măsură de unul din cele două tratamente. Extinderea cercetărilor pe loturi mai mari de bolnavi este necesară.

Sîngerările şi resîngerările în HTP extrahepatică prin obstrucţia venei splenice au indicaţie de splenectomie. Dacă obstacolul este localizat portal

Scanned with OKEN Scanner

se recomandă scleroterapie. Cazurile care nu răspund la scleroterapie sînt operate și se practică șunt decompresiv portal. Hemoragia secundară HTP necirotică beneficiază de scleroterapie (Terblanche, 1989).

Tratamentul episodului acut HDS secundar ruperii varicelor esofagiene este o urgență medico-chirurgicală. Imediat după resuscitarea hemodinamică, se practică fibroscopia esogastroduodenală, pentru identificarea locului de sîngerare. În aproape jumătate din cazuri sîngerarea nu se face din varice. Chiar dacă sîngerarea s-a oprit spontan (50—68%) bolnavii cu varice esofagiene încep scleroterapia, întrucît rata recidivelor hemoragice în primele trei zile este deosebit de ridicată (30—38%) (Bernuau și Rueff, 1986; Burroughs și Mc Cormick, 1988).

Rolul tratamentului medicamentos în HDS acut este controversat.

Vasopresina este un vasoconstrictor direct splanhnic. Administrată exclusiv i.v., 0,1—2 mU/kg/min, scade presiunea portală cu 10—54% și GVPH cu 13—49% (Bosch și colab., 1983; Chojkier și colab., 1979). Efectele secundare sînt frecvente și importante: creșterea tensiunii arteriale, ischemia miocardică, cerebrală, mezenterică etc. Asocierea nitroglicerinei reduce efectele secundare și potențează acțiunea hipotensoare portală a vasopresinei (Groszmann și colab., 1982). Studii dublu-orb randomizate au arătat că vasopresina, singură sau în asociere cu nitroglicerina, nu crește durata de viață a bolnavilor.

Glipresina este un analog sintetic al vasopresinei față de care are avantajul că poate fi administrată în bolus i.v. Prețul de cost ridicat și rezultatele neconcludente în ceea ce privește mortalitatea au condus la utilizarea ei tot mai rară.

Somatostatina este un tetradecapeptid hipotalamic cu efect vasoconstrictiv splanhnic. După somatostatină (50 μg, i.v., în bolus, urmat de 250—500 μg/h, i.v.) GVPH scade cu 17—28% (Bosch și colab., 1983). Două studii prospective au comparat eficacitatea terapeutică a somatostatinei cu cea a vasopresinei. Rezultatele nu arată diferențe semnificative între cele două medicamente (Kravetz și colab., 1984) sau arată numai o ușoară superioritate, în favoarea somatostatinei (Jenkins și colab., 1985).

Nitrații (nitroglicerina, nitroprusiatul) sînt vasodilatatoare cu efect predominant sistemic și moderat splanhnic. După nitrați, presiunea portală scade cu 13—26% (Bosch, 1985; Rector, 1986). Nu există dovezi că nitrații singuri reduc mortalitatea HDS acute.

Constrictorii sfincterului esofagian inferior (domperidona, metoclopramida, pentagastrina) reduc fluxul și presiunea intravariceală. Numărul mic de cazuri nu permite formularea unor concluzii.

Tamponada variceală cu balon oprește imediat sîngerarea (94%) dar, după scoaterea sondei, rata sîngerărilor este mare (46%) (Bosch și colab., 1983; Berman și Rueff, 1985). Din acest motiv, tamponada cu balon trebuie considerată ca o măsură temporară, înainte de practicarea scleroterapiei sau chirurgiei în urgență.

Scleroterapia variceală se practică imediat, în urgență, sau după o scurtă temporizare. Scleroterapia imediată în urgență oprește HDS în 90—95% din cazuri. Tehnica presupune multă îndemînare. Rata succeselor este net superioară celorlalte metode (vasopresina, somatostatina) (C.E.V.S.P., 1984; Larson și colab., 1986). Scleroterapia în urgență temporizată, după hemostază

Scanned with OKEN Scanner

inițială cu balon, cu sau fără vasopresină, glipresină sau somatostatină, a devenit metoda standard de oprire a HDS acute, cu randament terapeutic de 95% (Bernuau și Rueff, 1985; Larson și colab., 1986). După scleroterapia în urgență, rata recidivelor HDS este de 25—30%, iar a complicațiilor, de 16% (Terblanche și colab., 1989). Recidivele HDS, care nu pot fi controlate prin scleroterapie, au indicație chirurgicală.

Obliterarea percutană a varicelor în urgență are o rată a succeselor terapeutice de 42—94%, dar este dificil de practicat și se însoțește de complicații (14%).

Șunturile portosistemice în urgență au fost relansate în ultimii ani de către Cello (1987), Mitchell (1988) etc. Cello semnalează că șuntul portocav este superior scleroterapiei în prevenirea resângerărilor, iar Mitchell constată că șuntul splenorenal în urgență conferă o șansă de supraviețuire sporită bolnavilor. Transsecția singură sau combinată cu devascularizarea esofagului oprește HDS cu aceeași rată de succese ca și scleroterapia (Franco și Smadja, 1985; Burroughs și Mc Cormick, 1988).

În concluzie, datele actuale recomandă scleroterapia în urgență ca metodă electivă de oprire a HDS. Cazurile care nu au fost încă resuscitate hemodinamic vor face scleroterapie în urgență temporizată, după tamponadă cu balon, la care se asociază somatostatină sau glipresină și nitroprusiat. Cazurile care nu pot fi controlate prin scleroterapie au indicație chirurgicală (șunturi portosistemice sau splenorenale, transsecție cu devascularizarea esofagului).

Bibliografie

BAERT A.L., FEVREY J., MARCHAL G. — Gastroenterology, 1983, 84, 587.
BASS N.M. — New Engl. J. Med., 1987, 317, 893.
BELL R.H. jr., MIYAI K., ORLOFF M.J. — Am. J. Surg., 1984, 147, 78.
BENHAMOU J.P., LEBREC D. — Clin. Gastroenterol., 1985, 14, 21.
BERNUAU J., RUEFF B. — Clin. Gastroenterol., 1985, 14, 185.
BICHET D.G., VAN PUTTEN V.J., SCHRIER R.W. — New Engl. J. Med., 1982, 307, 1 552.
BLACK M., FRIEDMAN A.C. — Ann. Intern. Med., 1989, 110, 253.
BLENDIS L.M., ORREGO H., CROSSLEY I.R. — Hepatology, 1982, 2, 539.
BOSCH J. — Clin. Gastroenterol., 1985., 1, 169.
BOSCH J., GROSZMANN R.J. — Hepatology, 1982, 2, 707.
BOSCH J., KRAVETZ D., RODES J. — Gastroenterology, 1981, 80, 518.
BOSCH J., KRAVETZ D., MASTAI R. — Hepatology, 1983, 3, 855.
BOURGUET P., BRETAGNE J.F., HERRY J.Y. — Gastroentérol. Clin. Biol., 1984, 8, 704.
BOYER T.D. — Hepatology, Zakin D., Boyer T.D. (red.), p. 464, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1982.
BOYER J., RANSOHOFF D. — New Engl. J. Med., 1988, 318, 1 751.
BOYER T.D., TRIGER D.R., HORISAVA M. — Gastroenterology, 1977, 72, 584.
BURROUGHS A.D., JENKINS W.J., SHERLOCK S. — New Engl. J. Med., 1983, 309, 1 539.
CALÉS P., BRAILLON A., GIROUD I. — Hepatology, 1983, 3, 816.
CAPRON J.P., GINESTON J.L., REMOUD A. — Gastroenterology, 1984, 86, 351.
CELLO J.P., GRENDALL J.H., GRASS R.A. — New Engl. J. Med., 1984, 311, 1 589.
CHILES N.H., BAGGENSTOSS A., BUTT H.R. — Gastroenterology, 1953, 25, 565.
CHOJKIER M., GROSZMANN R.J., ATTERBURY C.E. — Gastroenterology, 1979, 77, 540.
CLARK A.W., WESTABY D., SICK D.B.A. — Lancet, 1980, 2, 552.
COLLINS R.S., LANGMAN M. — New Engl. J. Med., 1985, 313, 660.

Scanned with OKEN Scanner

CONN H.O. — Clin. Gastroenterol., 1985, 14, 259.
CONN H.O. — Hepatology, 1988, 8, 167.
COTTONE M., SCIARRINO E., MARCENO M.P. — Br. Med. J., 1983, 287, 533.
CROSSLEY I.R., WESTABY D., WILLIAMS R. — Portal hypertension, în: Liver and biliary disease, Wright R. (red.), ed. a II-a, Bailliére-Tindall, Londra, 1985.
DAWSON J.L., MC DOUGALL B.R.D., WESTABY D. — Sclerotherapy of esophageal varices, în: Progress in liver diseases, Popper H. şi Schaffner F. (red.), vol. VII, Grune and Stratton Inc., New York, 1982.
DEWBURY K.C., MEIRE H.B., HUSBAND J.E. — Ultrasound imaging and computed tomography, în: Liver and biliary disease, Wright R. (red.), ed. a II-a, cap. 22, p. 553, W.B. Saunders Company, Londra, 1985.
DONOVAN A.J., REYNOLDS T.B., MIKKELSEN W.P. — Surgery, 1969, 66, 474.
EASTWOOD G.L. — Endoscopic diagnosis and management of upper gastrointestinal tract bleeding, în: Advances in internal medicine, Stollerman G.H. (red.), vol. XXX, Year Book Med. Publishers, 1984.
FEIGENBAUM H. — Echocardiography, ed. a 4-a, Lea and Febiger, Philadelphia, 1988.
FOGEL M.R., KNAUER C.M., ANDRES L.L. — Ann. Intern. Med., 1982, 96, 565.
FRANCO D., SMADJA C. — Clin. Gastroenterol., 1985, 1, 233.
FREEMAN J.G., COBDEN F., LISHMAN A.H. — Lancet, 1982, 2, 66.
FRENCH S.W., BURBIGE E.J. — Alcoholic hepatitis: Clinical, morphologic, pathogenic and therapeutic aspects, în: Progress in liver disease, Popper H. şi Schaffner F. (red.), vol. VI, Grune and Stratton Inc., New York, 1979.
FROMM D. — New Engl. J. Med., 1987, 316, 1 652.
GARCIA-TSAO G., GROSZMANN R.J., FISHER R.L. — Hepatology, 1983, 3, 854.
GEORGESCU S.A., MOISIN L.F., FOTIADE B. — Radiol. Diagn., 1989, 30, 13.
GROSZMANN R.J. — Gastroenterology, 1984, 86, 1 611.
HENRIKSEN J.H., LARSEN H.R., CHRISTENSEN J. — Gut, 1987, 28, 1 637.
HILL M.C., DACH J.L., SHAWKER T.H. — Clin. Gastroenterol., 1985, 1, 83.
HILLON P., LEBREC D., MUNOZ C. — Hepatology, 1982, B 2, 528.
HUET P.M., VILLENEUVE J.P., POMIER-LAYRARGUES G. — Clin. Gastroenterol., 1985, 14, 155.
JACOBSON I.M., DIENSTAG J.L. — Gastroenterology, 1984, 86, 1 611.
JENKINS S.A., BAXTER J.N., CORBETT W. — Br. Med. J., 1985, 290, 275.
KAPLAN M.M., ALLING D.W., ZIMMERMAN H.J. — New Engl. J. Med., 1986, 315, 1 448.
KAPLAN M.M. — New Engl. J. Med., 1987, 316, 521.
KASHIWAGI T., MASAYOSHI A., IKAWA T. — Radiology, 1988, 169, 137.
KERSHENOBICH D., VALAS F. — New Engl. J. Med., 1988, 318, 1 709.
KORULA J., YAMADA S., BALART L.A. — Hepatology, 1983, 3, 825.
KRAVETZ D., BOSCH J., TERES J. — Hepatology, 1984, 4, 442.
KROEGER R.J., GROSZMANN R.J. — Gastroenterology, 1985, 88, 886.
LANGER B., TAYLOR B.R., MACKENZIE D.R. — Gastroenterology, 1985, 88, 424.
LARSON A.W., COHEN H., ZWEIBAN B. — J. Am. Med. Assoc., 1986, 255, 497.
LASHNER B.A., HANAN I.M. — New Engl. J. Med., 1988, 319, 1 015.
LAUTZ H.U., SCHMIDT F.W., MÜLLER M.J. — Dtsch. med. Wochenschr., 1989, 114, 1 456.
LEBREC D., DE FLEURY P., RUEFF B. — Gastroenterology, 1980, 79, 1 139.
LEBREC D., POYNARD T., HILLON P. — New Engl. J. Med., 1981, 305, 1 971.
LEBREC D., BENHAMOU J.P. — Clin. Gastroenterol., 1985, 14, 105.
LIEBOWITZ H.R. — J. Am. Med. Assoc., 1961, 175, 138.
MAC DOUGALL B.D.R., WESTABY D., THEODOSSI A. — Lancea, 1982, 1, 124.
MAC DOUGALL B.D.R., WILLIAMS R. — Hepatology, 1983, 3, 69.
MANSOUR M.M., DUNN M.A., SALAH L.A. — Clin. Chem. Acta, 1988, 177, 11.
Mc CORMIACK T.T., SMITH P.M., ROSE J.D. — Lancet, 1983, 2, 1 442.
MERKEL C., GATTA A., BOLOGNESI M. — Br. J. Clin. Pharmacol., 1988, 26, 273.
MILLS P.R., RAE A.P., FARAH D.A. — Gut, 1984, 25, 73.
MIYAKAWA H., IIDA S., LEO M.A. — Gastroenterology, 1985, 88, 143.
MORENO A.H., BURCHELL A.R., ROUSSELOT L.M. — Circulation, 1952, 5, 419.
NAKASHIMA T., OKUDA K., KOJIRO M. — Cancer, 1983, 51, 863.
NAKAYAMA T., OHNISHI K., SAITO M. — Hepatology, 1983, 3, 812.

Scanned with OKEN Scanner

NAYASA M., PARÉS A., BRUHUERA M. — J. Hepatol., 1987, 5, 292.
OHNISHI K., OKUDA K., OHTSUKI T. — Gastroenterology, 1984, 87, 1 150.
OKUDA K., SUZUKI K., MUSHA J. — Gastroenterology, 1977, 73, 279.
ORREGO H., BLAKE J.E., BLENDIS L.M. — New Engl. J. Med., 1987, 317, 1 421.
PAGLIARO L., BURROUGHS A.K., SORENSEN T.I.A., LEBREC D. — Gastroenterol. Int., 1989, 2, 71.
PASCAL J.P., CALÈS P. — New Engl. J. Med., 1987, 317, 856.
PETERSON W.L. — J. Clin. Gastroenterol., 1981, 3, (suppl. 2), 79.
PRICE H.L., COOPERMANN L.M., WARDEN J.C. — Circul. Res., 1967, 21, 333.
POLISH E., SULLIVAN B.G. — Ann. Intern. Med., 1961, 54, 980.
POMIER-LAYRARGUES G., VILLENEUVE J.P., WILLEMS B. — Gastroenterology, 1987, 93, 1 218.
RAPPAPORT A.M. — Physioanatomic considerations, în: Diseases of the liver, Schiff L. și Schiff E. (red.), J.B. Lippincott, 1982.
RECTOR W.G., REDEKER A.G. — Gastroenterology, 1984, 86, 1 395.
RECTOR W.G., REYNOLDS T.B. — Clin. Gastroenterol., 1985, 14, 139.
RECTOR W.G. — Ann. Intern. Med., 1986, 105, 96.
READING P. — Lancet, 1982, 2, 550.
REYNOLDS T.B., ITO S., IWATSUKI S. — Am. Med. J., 1970, 49, 649.
REYNOLDS T.B., DONOVAN A.J., MIKKELSEN W.P. — Gastroenterology, 1981, 80, 1 005.
REYNOLDS T.B. — Portal hypertension, în: Diseases of the liver, Schiff L. și Schiff E. (red.), J.B. Lippincott, 1982.
ROJKIND M., KERSHENOBICH D. — Liver extracellular matrix: fibrosis and cirrhosis, în: The liver annual 2, Arias I.M. (red.), cap. 9, p. 180, Excerpta Medica Fundation, Amsterdam, 1982.
SANTANGELLO W.C., DUENO M.I., ESTES B.L. — New Engl. J. Med., 1988, 318, 814.
SCHALM S.W., VAN BUUREN H.R. — Clin. Gastroenterol., 1985, 14, 209.
SHERLOCK S. — Clin. Gastroenterol., 1985, 14, 1.
SHERLOCK S. — Diseases of the liver and biliary system, ed. a VII-a, Blackwell, Oxford, 1986.
SMITH-LANG G., CAMILO M.E., DICK R. — Gastroenterology, 1980, 78, 197.
SNADY B. — New Engl. J. Med., 1988, 319, 1 015.
SONNENBERG G.E., KELLER V., PERRUCHOUD A. — Gastroenterology, 1981, 80, 526.
STAMPFER M. — New Engl. J. Med., 1988, 319, 1 015.
STANCIU C., CIJEVSCHI C., PANDELE G. — Digestion, 1981, 23, 116.
STARITZ M., MEYER K.H. — Z. Gastroenterol., 1988, (supl. 2), 26, 15.
STEER M.L., SILEN W. — New Engl. J. Med., 1983, 309, 646.
SUBRAMANYAM B.R., BALTHAZAR E.J., MADAMBA M.R. — Radiology, 1983, 146, 161.
TANNER M.S. și colab. — J. Pathol., 1981, 135 (3), 179.
TERADA N., KOYAMA S., HORIUCHI J. — Am. J. Physiol., 1987, 253, H 1 053.
TERBLANCHE J., KAHN D., CAMPBELL J. — Lancet, 1983, 2, 1 328.
TERBLANCHE J., BURROUGHS A.K., HOBBS K.E. — New Engl. J. Med. 1989, 320, 1 393.
THE COPENHAGEN ESOPHAGEAL VARICES SCLEROTHERAPY PROJECT — New Engl. J. Med., 1984, 311, 1 594.
TYDEN G., SAMNEGARD H., THULIN L. — New Engl. J. Med., 1978, 299, 1 446.
VALENZUELLA C.Y. — Rev. Med. Chir., 1981, 109 (II), 1 039.
VALLA D., BERCOFF E., MENU Y. — Gastroenterology, 1984, 86, 1 400.
VAN BUUREN H.R., VAN DER VELDEN P.C., KOREVAAR G. — Lancet, 1982, 2, 951.
VIDAL-BERETERVIDE K. — Fundam. Clin. Pharmacol., 1988, 2, 277.
VILLENEUVE J.P., POMIER-LAYRARGUES G., INFANTE-RIVARD C. — Hepatology, 1986, 6, 1 239.
VINEL J.P., CAUCANAS J.P., CALÈS P. — J. Hepatol., 1988, 7, 186.
VIOLLET A., MARLEAU D., HUET P.M. — Gastroenterology, 1980, 79, 1 129.
VOICULESCU M. — Rev. Roum. Méd., Méd. Interne, 1988, 26, 179.
VOICULESCU M., BULIGESCU L., ȘERBĂNESCU M., CRISTESCU I. — Rev. Roum. Méd., Méd. Interne, 1988, 26.

Scanned with OKEN Scanner

VOROBIOFF J., BREDFELDT J.E., GROSZMANN R.J. — Gastroenterology, 1984, 87, 1 120.
WAGENKNECHT T.W., NOBLE J.F., BARONOFSKY I.D. — Surgery, 1953, 33, 869.
WALDRAM R., DAVIS M., NUNNERLEY H. — Br. Med. J., 1974, 94.
WALLACE S.L. — Colchicine, în: Textbook of rheumatology, Kelley W.N. (red.), ed. a II-a, cap. 57, p. 871, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985.
WEINER N. — Norepinephrine, epinephrine and the sympathomimetic amines, în: The Pharmacological basis of therapeutics, ed. a VII-a, cap. 8, The Macmillan Company, New York, 1987.
WESTABY D., MAC DOUGALL B.R., WILLIAMS R. — Hepatology, 1985, 5, 827.
WHITE C.L., WHITE M.H. — Fed. Proc., 1983, 42, 1 685.
WILKINSON S.P., WILLIAMS R. — Ascites, electrolytes and renal disorders, în: Liver and biliary diseases, Wright R. (red.), ed. a 2-a, cap. 49, p. 1 341, W.B. Saunders Company, Londra, 1985.
WILLET I., ESLER M., JENNINGS G. — Gastroenterology, 1985, 86, 1 705.
WITZEL L., WOLBERGS E., MERKI E. — Lancet, 1985, 1, 773.
* * * — Prophylactic sclerotherapy of oesophageal varices. Is it justified?, Lancet, 1988, 2, 1 369.
* * * — Management of acute variceal bleeding, Lancet, 1988, 2, 999.

Scanned with OKEN Scanner

STADIUL ACTUAL AL DIAGNOSTICULUI ŞI TRATAMENTULUI PANCREATITEI CRONICE

V. STOICA, ŞT. ŞUŢEANU

Pancreatita cronică se defineşte prin dezvoltarea şi perpetuarea unui proces inflamator cronic progresiv, cu apariţia fibrozei şi distrucţia ireversibilă a parenchimului exocrin şi, cel puţin în stadiile avansate, a celui endocrin. Sub raport histologic, afecţiunea se prezintă drept o continuare sau constituie modificarea reziduală a unei inflamaţii pancreatice, dispusă difuz sau localizată, care, din punct de vedere clinic, presupune un tablou simptomatologic specific, continuu sau sub forma unor episoade cu durată de minimum 6 luni (24). În stadiul iniţial, evoluţia poate fi grevată de frecvente puseuri dureroase recurente, în cadrul unor atacuri de pancreatită acută, uneori ca singură manifestare clinică. Disfuncţia pancreatică apare după un interval de cîţiva ani, insuficienţa secretoare exocrină şi endocrină fiind responsabilă de maldigestie şi diabet zaharat, în condiţiile în care atacurile acute îşi reduc frecvenţa pînă la dispariţie.

Aspecte etiopatogenice

Cu o distribuţie geografică variabilă, pancreatita cronică recunoaşte o frecvenţă crescută în populaţie, incidenţa sa fiind evaluată la 4/100 000 de locuitori, cu o prevalenţă de 133/100 000 de locuitori (31). Etiopatogenia sa este dominată de alcoolism şi malnutriţie, pancreatitei idiopatice revenindu-i 10—15% din cazuri. Afectarea preponderentă a sexului masculin şi evidenţierea primelor semne de boală în jurul vîrstei de 40 de ani se asociază, mai ales în ţările cu consum de etanol, cu intensitatea şi durata intoxicaţiei (41).

Ingestia cronică de alcool este implicată în peste 60% din pancreatitele cronice, cu o prevalenţă de 70% în Elveţia, 80% în Italia, 85% în Franţa şi chiar 93 % în Brazilia (27). Dacă în medie se incriminează un aport zilnic de 150—175 g alcool pur, toleranţa este mai mică la sexul feminin sau la unele persoane la care şi o doză cotidiană de pînă la 20 g alcool poate induce dezvoltarea procesului morbid. În determinismul bolii, cantitatea de alcool absolut şi nu tipul de băutură este importantă, iar relaţia acesteia cu durata consumului pînă la momentul apariţiei simptomatologiei dureroase implică o perioadă de 5—20 de ani. Severitatea primului atac dureros este deosebită în situaţia în care această perioadă se limitează la 1—2 ani şi mimează o pancreatită acută, mai ales că în acest stadiu modificările specifice pot să nu fie pe deplin constituite.

Scanned with OKEN Scanner

Particularitățile regionale în consumul de alcool explică anumite variații ale vîrstei medii de apariție sau structura pe sexe a pancreatitei cronice alcoolice. Astfel, se notează un debut la o vîrstă mai mare în Japonia (45±11 ani), iar prin creșterea consumului de băuturi alcoolice în rîndul populației feminine din anumite țări se înregistrează o sporire a cazurilor de pancreatită cronică alcoolică în detrimentul sexului masculin (37).

Malnutriția este considerată factorul determinant al pancreatitei cronice nonalcoolice sau „tropicale", a cărei arie de răspîndire se limitează la unele țări asiatice, africane sau sud-americane. Îmbracă un aspect particular debutul precoce al suferinței, încă din jurul vîrstei de 12 ani, și afectarea într-o proporție de 48% a sexului feminin, în condițiile unui marcat deficit alimentar de proteine și lipide.

Pornind de la observația că abuzul de băuturi alcoolice, inclusiv cel realizat experimental, nu este totdeauna urmat de apariția leziunilor de pancreatită cronică, iar în zonele cu malnutriție endemică 68% din bolnavii care au o asemenea suferință sînt abstinenți totali față de alcool, s-a emis ipoteza unui factor comun care să amorseze procesul patogen. În acest sens, este incriminată intoxicația cronică cu cianat, a cărui sursă ar reprezenta-o în cazul pancreatitei alcoolice fumatul cronic, iar în pancreatita prin malnutriție — cianatul de origine vegetală, provenit din *cassava* sau din alte plante. În susținerea rolului jucat de fumat pledează observația privind creșterea de cca 10 ori a riscului de pancreatită cronică alcoolică la băutorii fumători, în condițiile în care majoritatea covîrșitoare a celor care abuzează de alcool sînt și fumători. Intoxicația cu cianat determină, în contextul modificărilor specifice, realizate de alcoolism și malnutriție, apariția unor deficite în aminoacizi și oligoelemente, concomitent cu o reducere a activității hiperoxiddismutazei. Drept urmare, are loc acumularea de radicali liberi de oxigen, cu efect toxic celular și apariția leziunilor celulare (12).

Pancreatitele cronice secundare unor tulburări metabolice (de exemplu, hiperparatiroidie, hiperlipidemie) cunosc o frecvență redusă, iar, uneori, eliminarea cauzei primare implicate în inducerea dismetabolismului poate fi urmată de regresia simptomatologiei. În determinismul pancreatitelor cronice prin dislipidemie se implică frecvent tot alcoolismul, a cărui sistare este însoțită de ameliorarea tulburărilor metabolice, iar relația dislipidemiei cu pancreatita cronică în afara alcoolismului nu are o fundamentare certă (37).

Pancreatita cronică ereditară, a cărei manifestare simptomatologică debutează în jurul vîrstei de 10 ani, are o transmitere autosomal dominantă cu penetrație incompletă (Camfort). Implicarea factorului genetic în realizarea unei anumite predispoziții pentru boală este susținută de agregarea familială (8% din cazurile de pancreatită cronică „tropicală", studiate de Gee Vareghen și Pitchumani), frecvența ridicată a antigenului HLA-Bw39 și a incidenței grupei de sînge 0(I), inclusiv o concentrație crescută a sodiului în sudoare (mucoviscidoză). Imunopancreatita este discutabilă, dar în favoarea intervenției unor mecanisme imunologice pledează prezența de anomalii ale limfocitelor T, decelarea de anticorpi antipancreatici, formarea de complexe imune circulante, observarea, cu o incidență crescută, de titruri mari ale IgA și IgC. Inclusiv argumentul histologic privind descrierea de infiltrate limfoplasmocitare pancreatice la acești bolnavi nu a permis elucidarea dilemei: modificările imunologice sînt expresia unui factor etiologic sau un epifenomen?

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea de leziuni ale canalelor pancreatice la boli cu patogenie autoimună (ciroză biliară autoimună, colangită sclerozantă) a determinat emiterea unor supoziții privind cauzalitatea autoimună a acestor leziuni (Epstein).

Litiaza biliară (4% din cazuri), anomaliile congenitale, afecțiunile inflamatoare intestinale (boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică), unele medicamente sau chiar ascaridioza (Khuroo) pot fi implicate numai rareori în etiologia unei pancreatite cronice.

Diagnosticul histologic

Aspectul histologic al pancreatitei cronice se caracterizează prin coexistența leziunilor de fibroză și distrucție neregulată a parenchimului glandular, care sînt urmarea unui proces inflamator cu evoluție perpetuă sau recidivantă. Leziunile inflamatoare sînt dispuse intralobular, interlobular și în jurul canalelor pancreatice. Afectarea parenchimatoasă și a sistemului canalicular pancreatic realizează un polimorfism lezional, cu necroză grasă parenchimatoasă, insule pancreatice izolate sau înlocuire grasă, proliferare și agregare a canalelor pancreatice mici, metaplazia epiteliului canalicular, formarea de chisturi sau pseudochisturi, litiază pancreatică și calcificări.

Anomaliile de la nivelul sistemului canalicular, care includ alături de modificările structurale ale pereților și formarea unor dopuri proteice intracanaliculare, se asociază în proporție variabilă cu cele parenchimatoase, în cadrul cărora domină scleroza extensivă, cu distrucție progresivă a țesutului funcțional. Dacă în stadiile inițiale leziunile sînt parcelare și cu o dispunere neregulată, în timp se asistă la o tendință de confluare a lor și la o afectare a întregului organ, cu toate că se poate recunoaște o anumită predominanță topografică a leziunilor (de unde și denumirea de pancreatită cefalică sau caudală).

În 1984, la cel de al II-lea Simpozion Internațional asupra pancreatitelor, se considera că pancreatita cronică se prezintă sub două forme clinico-morfologice, care diferă între ele prin *primum movens:* forma neobstructivă, în care modificările inițiale apar la nivelul secreției finale, în acin sau segment, și forma obstructivă, în care procesul inflamator se dezvoltă în urma apariției unei obstrucții canaliculare de cauză diversă (progresie secundară aditivă).

Forma neobstructivă a pancreatitei cronice recunoaște distrucția parenchimatoasă, leziuni de necroză focală și scleroză segmentară sau difuză, cu infiltrat celular inflamator, dilatații canaliculare și formarea — cu o incidență crescută — a chisturilor pancreatice. Treptat, se exteriorizează disfuncția secretoare glandulară, cu diminuarea progresivă a funcțiilor exo- și endocrine.

În forma obstructivă, dilatarea canalelor pancreatice, procesele de atrofie și fibroză difuză se dezvoltă proximal de obstacolul endo- sau extracanalicular.

Clasificarea făcută în 1988, la Roma (42), împarte pancreatitele cronice în trei forme:

a) pancreatita cronică obstructivă, care presupune ca factor inițial obstrucția canalului pancreatic principal și, ulterior, apariția pancreatitei. Procesul lezional în porțiunea distală obstrucției are o dispunere uniformă, iar epiteliul canalicular proximal obstacolului în mod obișnuit este păstrat. Această formă de pancreatită se întîlnește cu o frecvență redusă și recunoaște drept cauze tumorile benigne sau maligne, care pot obstrua canalul pancreatic, stenoze

Scanned with OKEN Scanner

ale ampulei vateriene, leziuni cicatriceale sau pseudochisturi necrotice, secundare unor pancreatite acute sau chiar traumatisme. Dopurile proteice intracanaliculare pot fi uneori prezente, dar, în schimb, dopurile calcare sub forma dopurilor calcifiate sau a litiazei pancreatice nu sînt deloc întîlnite;

b) pancreatita cronică calcifiantă se caracterizează prin precipitarea proteinelor intracanaliculare sau formarea unor dopuri, cu o distribuție neregulată, lobulară a leziunilor. Aceste leziuni parcelare vor realiza un aspect histologic pestriț, la care se adaugă și un proces infiltrativ perineural. Alterarea sistemului canalicular pancreatic este prezentă sub forma atrofiei și stenozelor canaliculare. Dacă în stadiul inițial, chiar și în această formă, pot lipsi dopurile calcare, în stadiile avansate precipitațiile calcare sub forma unor dopuri proteice calcifiate sau a litiazei pancreatice devin un element de referință, specific acestei forme de boală. Deseori, se asociază leziuni de pancreatită acută, chisturi și pseudochisturi pancreatice.

Indiferent de factorul etiologic incriminat (alcool, malnutriție, ereditate) în producerea pancreatitei cronice calcifiante și de la care derivă denumirile formelor etiologice (alcoolică, tropicală sau ereditară), factorul inițial îl constituie precipitarea intracanaliculară a proteinei, cu calcificarea ei ulterioară. Depunerea calciului pe substratul de proteină precipitată este consecința reducerii concentrației în sucul pancreatic a „proteinei calculilor pancreatici". Această proteină, cu greutate moleculară 3 500, solubilă în citrat și formată în proporție de 40% din acid aspartic și acid glutamic, are rolul de a stabiliza sucul pancreatic, în mod normal suprasaturat cu carbonat de calciu. Diminuarea intracanaliculară a concentrației acestei proteine sub nivelul de 60—80 μg/mg de proteine (normal fiind de 150—200 μg/mg de proteine) este determinată genetic (?) sau dobîndită. Ea se asociază cu scăderea concentrației citratului, hipersecreția celorlalte proteine pancreatice și reducerea secreției de suc pancreatic, care în această situație capătă o vîscozitate crescută, ceea ce creează condiții favorabile pentru precipitarea calciului și formarea calculilor.

Deși nu există unanimitate de păreri, se apreciază că leziunile morfologice și modificările funcționale pancreatice au o evoluție progresivă, chiar și în condițiile eliminării factorului etiologic primar al afecțiunii. Bank consideră că în forma alcoolică instituirea unei abstinențe complete în primele stadii de boală, odată cu primul atac dureros, poate fi urmată de o sistare a evoluției. În schimb, prezența disfuncției pancreatice încă din stadiul precalcic face incertă întrevederea unei posibile încetiniri a progresivității afecțiunii (3);

c) pancreatita cronică inflamatoare definește cadrul acelor forme de pancreatită cronică cu origine diferită, în care parenchimul exocrin este înlocuit de scleroză densă, infiltrată cu celule mononucleare.

În afara acestor trei forme clinico-morfologice, fibroza perilobulară, asociată sau nu cu fibroză intralobulară sau pericanaliculară de intensitate variabilă, dar neînsoțită de necroză sau dispariție de parenchim exocrin, nu este considerată ca o eventuală altă formă de pancreatită cronică. Existența unei asemenea leziuni de scleroză difuză, însoțită chiar și de pierderi de parenchim exocrin, poate fi regăsită, însă, atît la alcoolicii cronici sau persoane malnutrite proteic, dar care nu manifestă simptome de pancreatită, cît și la unii bolnavi cu simptomatologie pancreatică, în contextul unei hiperlipoproteinemii sau, aparent, fără o altă cauză determinantă.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări clinice și complicații

Sub raport clinic, pancreatita cronică îmbracă aspectul unei afecțiuni, care în timp manifestă tendința la stabilizare și pierdere progresivă din organicitate. Simptomatologia sa este rezultanta a trei categorii de factori, a căror intensitate sau interacțiune variază cu stadiul evolutiv al bolii: atacurile de pancreatită acută sau subacută; afectarea în grade diferite a organelor de vecinătate; distrucția parenchimului glandular, cu instalarea insuficienței exocrine sau endocrine. Deși în mod obișnuit tabloul clinic la debut este dominat de durerile pancreatice și mai puțin de complicații, stabilirea diagnosticului se face cînd deja s-au instalat modificări ireversibile. Se apreciază că între primul simptom și stabilirea diagnosticului, în general, trece o perioadă de 4—5 ani, dar cu limite largi între 2 și 20 de ani (22).

Durerile abdominale constituie manifestarea clinică majoră, fiind raportate la 60—100% din bolnavi (41). Cazurile fără dureri sînt relativ puține și considerate de Ammann ca avînd o incidență de 20% (2). Posibilitatea unei legături directe cu ingestia de alcool, apariția sub forma unei dureri continue și nu colicative, cu tendință de accentuare în timp a intensității, și realizarea, chiar comparativ, a unei discordanțe între percepția sa subiectivă și sărăcia semnelor fizice abdominale jalonează caracterele durerii din pancreatita cronică. Obișnuit (79% din cazuri), are sediul în epigastru și se percepe sub forma senzației de apăsare abdominală, a cărei intensitate crește progresiv. Ea poate fi însă situată numai în spate (56% din cazuri) sau cu o dispoziție circulară, aspect determinat de localizarea preponderentă a leziunilor de pancreatită — fiecare parte componentă a pancreasului (cap, corp, coadă) avînd o arie de proiecție a durerii diferită. Iradierea durerii se face către torace sau abdomenul inferior. În cadrul evoluției bolii, durerile apar după o anumită evoluție subclinică a maladiei, pentru ca odată apărute ele să domine tabloul clinic, cu un maximum în primii ani de la semnalarea lor. Astfel, Ink și colab. (23) relevă diminuarea simptomatologiei dureroase, mai ales la alcoolicii care sistează ingestia băuturilor alcoolice, dar această tendință, în timp, este sesizată chiar și în condițiile persistenței impregnării alcoolice. Autorii găsesc că, după un interval de 8 ani, numai 22% din bolnavi continuă să mai acuze dureri. Evoluția în timp a durerilor este în parte explicată de relația cu doza și durata ingestiei de alcool, apariția complicațiilor specifice, gradul de progresivitate a leziunilor etc. Ulterior, prin dezvoltarea și accentuarea fenomenelor de insuficiență pancreatică, pe fondul distanțării episoadelor dureroase există tendința naturală spre diminuarea intensității și spațierea în timp pînă la dispariția lor. Sînt și situații în care manifestările dureroase devin cronice, persistente, cu inducerea unei adevărate dependențe față de analgezice.

Atacurile dureroase, cu caracter moderat pînă la fulminant, sugerînd un aspect de pancreatită acută sau subacută, au o durată de minute sau ore pînă la 7—8 zile și sînt despărțite de intervale asimptomatice, variabile ca întindere, chiar de luni sau ani. Foarte rar aceste atacuri se însoțesc de o colorație icterică pasageră, iar secvența lor se poate modifica prin apariția complicațiilor. Incidența episoadelor dureroase, din maximă la debutul bolii, diminuează în 85% din cazuri după 4,5—5 ani de evoluție (11). Bernades

Scanned with OKEN Scanner

consideră că 1/3—1/2 din bolnavii cu pancreatită cronică alcoolică fac cel puțin un puseu de pancreatită acută (5, 6). În favoarea ipotezei privind survenirea atacurilor acute pe fondul unor leziuni cronice preexistente se aduc ca argumente apariția primului puseu de pancreatită acută numai în contextul unei îndelungate intoxicații alcoolice cronice și semnalarea excepțională a cazurilor de pancreatită acută după o ingestie ocazională de alcool, precum și faptul că o urmărire sistematică a bolnavilor cu prim puseu de pancreatită acută relevă la majoritatea acestora prezența manifestărilor specifice de pancreatită cronică alcoolică.

Scăderea ponderală, observată în primele stadii ale bolii numai în timpul atacurilor acute iar ulterior asociată cu dezvoltarea insuficienței secretoare, poate depăși în decursul timpului 30% din greutatea inițială (3). În atacurile dureroase pierderea ponderală este de 10—20%, pentru ca odată cu apariția diabetului zaharat să se piardă încă 10%. Steatoreea și malnutriția contribuie în mod pregnant la accentuarea scăderii în greutate, încît în stadiile avansate de boală, Sarles și Sahel menționează chiar o reducere a greutății de 15 kg într-o lună (34).

Steatoreea, semnalată la 25—30% din cazurile de pancreatită cronică calcifiantă, se manifestă clinic numai după pierderea a 90—95% din masa acinoasă pancreatică, dar este una din situațiile în care pierderea de grăsimi prin scaun poate depăși 100 g/zi (3). Momentul apariției steatoreei este influențat și de eventualele deficiențe dietetice, cu precădere ale grăsimilor ingerate, practicarea unor intervenții chirurgicale pe stomac sau prezența de obstacole pe canalul Wirsung. Deși ca manifestare clinică steatoreea apare tardiv, este necesară căutarea ei sistematică la acești bolnavi, căci frecvent nu este sesizată clinic. Paralel cu pierderile de lipide are loc o maldigestie proteică și glucidică, deficitul de vitamine liposolubile fiind în general minor. Creșterea nivelului seric al fosfatazei alcaline se observă ca urmare a unei obstrucții subclinice a porțiunii intrapancreatice a coledocului și nu constituie expresia deficitului prin malabsorbție de vitamină D.

Tulburările de glicoreglare, manifestare a disfuncției pancreatice endocrine, se pun în evidență încă din stadiile precoce ale bolii prin alterarea de tip diabetic a curbei de hiperglicemie provocată (90% din bolnavii cu pancreatită cronică calcifiantă), pentru ca după 15 ani de la semnalarea primului simptom de pancreatită cronică 80% din bolnavi să prezinte diabet zaharat. Ceea ce conferă o anumită particularitate acestui tip de diabet zaharat este tendința marcată la accidente hipoglicemice (în situația în care 50% dintre acești bolnavi necesită tratament insulinic) sau comă hiperosmolară, dar cu o incidență mai redusă a angiopatiei și acidocetozei, comparativ cu formele idiopatice de boală metabolică. În explicarea evoluției naturale către agravare, cu realizarea în timp a insulino-dependenței, este implicată atît o insuficiență absolută a insulinei endogene, prin reducerea progresivă a masei de celule beta-insulare, respectiv a rezervelor de insulină, cît și una relativă. Aceasta din urmă este consecința remanierilor morfologice pancreatice, cu reducerea irigației insulelor Langerhans, corelată cu un deficit de absorbție insulinică determinat de fibroza importantă periinsulară. Prin măsurarea

Scanned with OKEN Scanner

concentrației plasmatice a peptidului C, secretat în concentrații egale insulinei de către celulele beta-insulare, se observă la bolnavii cu pancreatită cronică o reducere a secreției acestuia, chiar în absența unui diabet zaharat manifest clinic, ceea ce denotă diminuarea secreției de insulină, chiar dacă aparent concentrația ei plasmatică nu a scăzut (4). Modificările în concentrația altor hormoni (polipeptid pancreatic, glucagon, colecistokinină, enteroglucagon, motilină etc.) vin să sublinieze gradul de afectare funcțională celulară ,utilizarea lor ca test diagnostic fiind însă limitată.

Chisturile de retenție și pseudochisturile pancreatice cunosc o prevalență de 9—42% din cazuri (41). Pseudochisturile postnecrotice se dezvoltă după un puseu de pancreatită acută. Chisturile de retenție iau naștere prin distensia și ruperea unui canal pancreatic sub tensiune, cu colectarea de suc pancreatic în amonte de obstacolul canalicular care a inițiat procesul lezional. Sînt mai frecvente în pancreatita cronică calcifiantă și, adesea, în cea obstructivă, iar dezvoltarea lor este limitată de organele din jur și apariția fibrozei.

Posibilitatea formării lor, cu deosebire a celor postnecrotice, cunoaște un maximum în primii 5 ani de evoluție a pancreatitei, dar, în timp, procentul celor cu unul sau mai multe pseudochisturi crește, fiind apreciat de Bernades la 30% din cazuri la 5 ani și, respectiv, 57% la 15 ani de la debutul simptomatic al bolii (6). Obișnuit, colecțiile chistice reprezintă sursa durerilor din pancreatita cronică alcoolică după sistarea aportului de băuturi alcoolice, iar o regresie spontană a lor este semnalată mai ales în cele postnecrotice. Cînd ajung la dimensiuni crescute pot fi palpate sub forma unei mase abdominale, dar în mod obișnuit sînt evidențiate din punct de vedere al dimensiunilor cu ajutorul tehnicilor imagistice sau intraoperator. Puncția-aspirație percutană cu ac fin a unui pseudochist evidențiază prezența unui lichid cu conținut clar sau ușor tulbure, în care concentrația amilazei P este crescută. Adesea pot fi decelate creșteri ale amilazemiei și VSH, leucocitoză, eventual hipoalbuminemie.

Complicațiile lor sînt foarte variate și cel mai des se întîlnesc fenomene compresive pe organele din jur, hemoragie gastrointestinală sau intrachistică, ruptură, fistulizare, suprainfectare cu abecedare. Pot determina eroziuni ale ficatului, splinei sau vaselor mari (aorta abdominală, vena cavă inferioară), pot să se evacueze în organele vecine sau, în mod excepțional, să migreze prin alunecare.

Revărsatele seroase pleurale, peritoneale sau eventual pericardice dețin o frecvență redusă (3—15, 8% din cazuri), fiind semnalate mai ales la bolnavii fără simptomatologie dureroasă (1). Formarea lor rapidă, în decursul a cîteva ore, este constatată în mod cu totul particular, obișnuit constituindu-se pe parcursul a 2—3 săptămîni. La originea lor stă o rupere de canal pancreatic sau pseudochist, cu realizarea unei fistule pancreatice. Ruptura posterioară favorizează insinuarea lichidului prin spațiul retroperitoneal spre mediastin și cavitatea pleurală (uni- sau bilateral) sau, eventual, pericardică. Ruptura anterioară realizează o fistulă pancreatică internă, cu ascită secundară. Epanșamentele conțin un lichid cu concentrație proteică mare și ami-

Scanned with OKEN Scanner

laze crescute (inclusiv amilază veche), diagnosticul de certitudine fiind oferit de pancreatografia retrogradă endoscopică (14). În ascita din pancreatita cronică mai poate fi implicată blocarea canalelor limfatice (ascită chiliformă) sau hipertensiunea portală segmentară, lichidul avînd uneori chiar un aspect sanguinolent.

Sindromul colestatic se constituie secundar îngustării pînă la stenozare completă a căii biliare principale în porțiunea sa intracefalopancreatică. Cauza acestei stenozări o formează procesul de pancreatită în sine sau un pseudochist care comprimă coledocul sau precipită o stenoză incompletă preexistentă, secundară bolii de fond. Încă din stadiul de ocluzie subclinică cu creșterea fosfatazei alcaline serice, descrisă de Wisloff și colab. (40) la 50% din cazurile studiate, pot apărea angiocolite prin infecție biliară ascendentă. Obstrucția completă se însoțește de icter, care, parțial reversibil spontan cînd nu se implică un pseudochist, după 10—15 ani de la debutul pancreatitei cronice este semnalat la 25—40% din bolnavi, dar cu o probabilitate de apariție în primii 5 ani de bolă (5). Foarte rar o stenoză subclinică favorizează formarea unei litiaze pigmentare pe căile biliare sau stenoze extensive la nivelul sistemului canalicular biliar intrahepatic. Ciroza biliară secundară, prin frecvența sub 1%, este considerată o complicație de excepție a pancreatitei cronice (32).

Hemoragiile digestive superioare specifice pancreatitei cronice recunosc în determinismul lor trei cauze: *a)* o hipertensiune portală segmentară, prin compresie sau tromboză de venă portă sau splenică secundare procesului de pancreatită sau unui pseudochist de coadă de pancreas, cu ruptură de varice esofagiene sau gastrice; *b)* eroziune vasculară sau ruptură de anevrism (inclusiv în pseudochist sau sistemul canalicular pancreatic) sau pseudoanevrism; *c)* formarea de hematom intramural duodenal, în atacul acut pancreatic. Fistula aortopseudochistoduodenală poate determina o sîngerare unică și fulminantă sau repetitivă.

În cadrul altor cauze asociate de hemoragie digestivă superioară din pancreatita cronică mai sînt întîlnite gastrita erozivă (de exemplu: postaspirină folosită în scop analgezic în dureri), ulcerul duodenal, sindromul Mallory-Weiss, varicele esofagiene sau gastrice prin ciroză hepatică alcoolică.

Stenozele prin compresie la nivelul duodenului, stomacului sau colonului survin cu frecvență redusă, simptomatologia clinică sugerînd o stenoză piloroduodenală sau un sindrom subocluziv, cu tendință la accentuare treptată.

Afectarea splinei în pancreatita cronică incumbă multiple aspecte, de la formarea unui hematom sau extensie intrasplenică de pseudochist, pînă la necroză sau ruptură de organ.

Necroza lipoidică în pancreatita cronică se întîlnește eventual după un atac acut și presupune apariția unor noduli subcutanați, mai rar confluenți într-un placard erizipeloid, dispuși la nivelul picioarelor. Se pot asocia dureri articulare și, adesea, formarea unei ascite pancreatice. Necroza lipoidică medulară și calcificările intramedulare sînt rareori întîlnite la asemenea bolnavi.

Datele adesea controversate sau neconvingătoare privind prevalența neoplasmului pancreatic la cei cu pancreatită cronică nu permit includerea, cu certitudine, a procesului malign în cadrul complicațiilor pancreatitei cronice. Chiar și în forma ereditară de pancreatită, considerată cauză predispo-

Scanned with OKEN Scanner

zantă pentru neoplasmul pancreatic, incidența lui nu depășește 5% din cazuri (12).

În cadrul *afecțiunilor asociate*, unele ocupă un loc special: ciroza hepatică alcoolică (2% din cazuri), care evoluează în paralel cu pancreatita, factorul etiologic fiind comun; ulcerul gastric și duodenal, în al cărui determinism intervine reducerea factorilor de apărare a mucoasei prin diminuarea debitului de bicarbonat din sucul duodenl și, respectiv, rolul ingestiei de alcool; neoplasmele cu localizare pulmonară, digestivă sau în sfera O.R.L., în care este certă acțiunea asociată a intoxicației alcoolice și a fumatului.

Investigația paraclinică

Investigația paraclinică în pancreatita cronică a dobîndit o importanță deosebită atît în stabilirea diagnosticului de boală și a formei clinice, cît și pentru aprecierea gradului de alterare funcțională exocrină și endocrină pancreatică. Dezvoltarea în ultimii ani a metodelor de diagnostic imagistic și accesibilitatea lor a permis facilitarea posibilității de evidențiere a leziunilor pancreatice, dar utilizarea în continuare a testelor de explorare funcțională pancreatică este reconsiderată, avîndu-se în vedere specificitatea și sensibilitatea acestora.

Explorarea biologică include studiul enzimelor pancreatice și explorarea funcțională pancreatică prin teste directe și teste indirecte.

Cuantificarea nivelului enzimelor pancreatice, a căror sensibilitate diagnostică semnificativă este certă numai la bolnavii cu recurențe de pancreatită cronică sau pseudochist, relevă o creștere variabilă a valorilor serice enzimatice, dependentă de momentul evolutiv al bolii. Amilazemia și, în special, amilaza specifică pancreatică P cresc în cursul atacurilor acute sau se regăsesc la concentrații ridicate în conținutul lichidian al pseudochisturilor sau colecțiilor lichidiene pleurale, pericardice sau în ascita pancreatică. Atît pseudochisturile, cît și efuziunile seroase conțin și o amilază degradată sau dezaminată (amilază „veche" sau C). După Ventrucci și colab. (39) o acurateță mare deține elastaza 1, a cărei creștere a fost decelată în 79% din cazurile studiate, comparativ cu 68—73% a celorlalte enzime pancreatice, ceea ce o indică drept un marker fidel pentru pancreatita cronică recidivantă și pseudochisturi.

În perioadele de remisiune, spectrul enzimatic este foarte variat, încît nu poate avea o valoare discriminatorie. Creșterea valorilor tripsinogenului, determinat radioimunologic, se întîlnește numai în stadiile avansate de boală, cu insuficiență pancreatică severă, dar calitatea atribuită de marker specific și sensibil pentru un asemenea stadiu al disfuncției pancreatice nu a fost pe deplin confirmată. Creșterea secreției de lactoferină și, respectiv, a concentrației sale în sucul duodenal, la 80—86% din bolnavii cu pancreatită cronică, reprezintă un argument important în favoarea diagnosticului de afectare pancreatică cronică. Observația că la alcoolicii cu sau fără boală pancreatică simptomatică se asistă la o creștere interdigestivă a secreției de lactoferină pare totuși să diminueze din specificitatea enzimei pentru pancreatita cronică (9).

În cadrul explorării funcționale directe, unde stimularea secreției pancreatice se realizează cu secretină sau combinarea acesteia cu pancreozimi-

Scanned with OKEN Scanner

nă, ceruleină sau bombesină, se urmăreşte modificarea volumului şi concentraţiei bicarbonaţilor, respectiv enzimelor din sucul pancreatic. Pancreatita cronică se caracterizează printr-o scădere a nivelului bicarbonaţilor şi reducerea volumului secreţiei pancreatice, diminuarea concentraţiei şi a debitului enzimatic fiind concordantă cu gradul insuficienţei pancreatice exocrine. Variaţiile între cei trei parametri conferă o anumită configuraţie secretoare unor tipuri etiologice de pancreatită cronică, cea alcoolică însoţindu-se la testul cu secretină, pe lîngă scăderea volumului secreţiei şi a concentraţiei bicarbonaţilor, de o creştere semnificativă a concentraţiei proteinelor în sucul pancreatic.

Explorarea capacităţii de sinteză proteică pancreatică, cu ajutorul testului ^{75}Se (selenometionina) sau cuplarea lui cu stimularea funcţională realizată cu secretină-pancreozimină, permite recunoaşterea unei pancreatite cronice în stadiul precoce, anterior manifestării insuficienţei exocrine (8). Testele de stimulare hormonală directă au o specificitate şi o sensibilitate crescute, cel cu secretină-ceruleină fiind acreditat cu o sensibilitate de 98% şi o valoare predictivă de 100%, iar cel cu secretină-pancreozimină — 83% sensibilitate şi 89% specificitate (16). Heij şi colab. (20), făcînd analiza discriminatorie a testului secretină-pancreozimină, consideră că un test normal infirmă în proporţie de 93% o pancreatită cronică, dar unul anormal implică aprofundarea examenelor vizînd stabilirea cu certitudine a diagnosticului de pancreatită cronică. Sensibilitatea foarte ridicată a testelor directe ajută la identificarea celor cu pancreatită cronică minimă, inclusiv cuantificarea gradului de reducere a capacităţii funcţionale pancreatice exocrine.

Explorarea indirectă a funcţiei exocrine prin testul Lundh are valoare certă mai ales în stadiile avansate de boală, cu prezenţa steatoreei, unii autori semnalînd o echivalenţă a concentraţiilor bazale şi prînz-stimulate de pancreozimină endogenă la bolnavii cu insuficienţă pancreatică exocrină şi la martori (7).

Sensibilitatea şi specificitatea testelor indirecte este crescută prin recurgerea la cele neinvazive, între care testele PABA şi PLT, a căror sensibilitate devine net recunoscută în formele medii şi severe de insuficienţă pancreatică. Valorile normale ale testelor exclud aceste forme de insuficienţă pancreatică.

Nivelul enzimelor proteolitice (chimotripsina), a grăsimilor şi azotului în fecale este perturbat în stadiile avansate de boală, ca şi testul respirator cu tripalmitat ^{14}C. Determinarea lipazei, izoamilazei pancreatice şi a RIA-tripsinei denotă o sensibilitate redusă pentru a putea fi utilizate ca test diagnostic pentru pancreatita cronică sau steatoreea pancreatică (30).

Avantajul utilizării unor teste indirecte în explorarea funcţiei exocrine pancreatice este oferit de accesibilitatea lor largă, testele directe fiind în general limitate la un număr restrîns de unităţi specializate, chiar dacă sensibilitatea lor este cert superioară (25).

Recurgerea la precizarea statusului hormonal în explorarea funcţiei pancreatice endocrine nu a intrat în practică, atît din motive economice sau dotare, cît şi a capacităţii discriminatorii. Este semnalată şi o scădere a nivelului insulinemiei, peptidului C şi a glucagonului, inclusiv a polipeptidului pancreatic (postprandial sau după stimulare hormonală). În mucoviscidoză se asistă la o reducere a răspunsului la STH postadministrare de arginină.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul radiologic, inclus ca investigaţie *screening* la aceşti bolnavi, poate decela modificări nespecifice: calcificări pancreatice (care oferă cu certitudine de 90% diagnosticul de pancreatită cronică calcifiantă), colecţii lichidiene în seroase, leziuni osoase; tranzitul baritat descendent relevă adesea modificări secundare ale organelor de vecinătate (stomac, duoden), produse prin fenomene compresive date de masa tisulară pancreatică sau pseudochisturi.

Ecografia convenţională sau endoscopică evidenţiază mărirea, localizată sau generalizată, a pancreasului, prezenţa calcificărilor şi/ sau a unor focare hiperecogene, a unor dilatări neregulate sau niveluri intermitente de ecogenicitate crescută în peretele canalului Wirsung dilatat, accentuarea arhitecturii lobulare, cavităţi (chisturi de retenţie, pseudochisturi) etc. Oferă şi date privind eventuala litiază biliară, răsunetul biliar sau portal al afecţiunii de fond (26, 37).

Pancreatografia retrogradă endoscopică decelează modificări ale canalului pancreatic principal (dilatare neregulată, obstrucţii, stenozări), ale ramurilor acestuia sau canalelor pancreatice fine, litiază sau chist pancreatic (cu eventuala vizualizare a comunicării acestuia cu sistemul canalicular pancreatic). Modificările severe presupun afectarea canalului Wirsung şi litiază pancreatică sau pseudochist. Limitarea modificărilor numai la dilatarea canalului principal sau la ramurile acestuia şi canalele pancreatice fine reprezintă modificări mici-moderate sau mici. Uneori, o fibroză parenchimatoasă moderat-severă determină modificări minore sau nu afectează deloc sistemul canalicular pancreatic.

Tomografia computerizată oferă elemente de certitudine privind litiaza sau calcificările pancreatice, chisturile sau pseudochisturile pancreatice, dilatarea marcată a canalului Wirsung, atrofia generalizată sau distensia localizată a pancreasului.

Se consideră că ecografia are o sensibilitate de 80% şi o specificitate de 90% pentru stabilirea diagnosticului de pancreatită cronică, sensibilitatea sa crescînd cu 10 procente cînd se combină cu pancreatografia retrogradă endoscopică şi testele de explorare funcţională directă. Combinarea celor două metode imagistice cu tomografia computerizată şi biopsia-aspiraţie percutană pancreatică cu ac fin (ghidată ecografic sau cu computer-tomograf) permite punerea diagnosticului de pancreatită cronică în 90—95% din cazuri (26).

Forme clinice

Simptomatologia dureroasă şi prezenţa calcificărilor permit delimitarea a patru forme clinice de pancreatită cronică: cu dureri de intensitate crescută, prezente pe toată durata bolii (forma dureroasă); cu atacuri acute a căror intensitate şi frecvenţă devin severe în stadiul avansat (forma recurentă); forma calcifiantă, în care elementul distinctiv îl constituie apariţia calcificărilor pancreatice; forma nedureroasă, a cărei simptomatologie clinică este expresia insuficienţei funcţionale pancreatice.

Pancreatita cronică recurentă, în a cărei evolutivitate se recunoaşte o primă perioadă dominată de atacurile acute dureroase, ridică frecvent pro-

Scanned with OKEN Scanner

bleme de diagnostic diferențial cu debutul unei pancreatite acute, încît numai urmărirea în timp, cu degradarea treptată a capacității funcționale pancreatice, permite certificarea diagnosticului (22, 36).

Pancreatita cronică calcifiantă survine cu o incidență de 25—50% în cadrul pancreatitelor cronice, dar recurgerea la tehnicile imagistice moderne crește pînă la 80% posibilitatea evidențierii calcificărilor. Faptul că probabilitatea depunerilor de hidroxiapatită crește pe măsura evoluției bolii, fiind apreciată de Bernades (6) la 62% după 5 ani de la primul simptom de boală, 80% după următorii 5 ani și 90% la 15 ani de la debut, reflectă potențialul crescut spre calcificare al afecțiunii, forma necalcifiantă constituind, după Sarles, numai stadiul precoce al bolii (34). Etiologia sa este dominată în 70% din cazuri de ingestia cronică abuzivă de alcool sau malnutriție, hiperparatiroidism și formele ereditare sau, ocazional, de mucoviscidoză. O importanță majoră se acordă, ca factor de risc în determinismul bolii, asocierii consumului cronic de alcool cu o dietă hiperproteică, acest efect aditiv fiind accentuat de o dietă hiper- (peste 110 g/zi) sau hipolipidică sub (85 g/zi), mai ales în condițiile unei hipercalcemii.

Profilul clinic al pancreatitei cronice calcifiante nu diferă practic de cel al formelor necalcifiante, îmbrăcînd forme dureroase, cu atacuri acute sau persistente, cu preponderență a insuficienței funcționale pancreatice sau aparent asimptomatice clinic. O caracteristică evolutivă a formei calcifiante o reprezintă prezența cu o incidență dublă a complicațiilor, încît 75% din bolnavi după 15 ani de la debutul bolii ajung să aibă o indicație de intervenție chirurgicală.

Deși reprezintă practic o reflectare a unor modificări morfologice, demonstrate la pancreatografia retrogradă endoscopică, pancreatita cronică ușoară este frecvent semnalată la populația japoneză. Descrisă inițial de Kasugi (1971), ea presupune anomalii ale ramurilor de gradul III ale sistemului canalicular pancreatic, în contextul absenței unor modificări ale canalului pancreatic principal (Axon și colab., 1984). Este decelată cu precădere la bolnavii cu risc crescut de a face pancreatită secundară alcoolismului sau litiazei biliare, dar și la cei cu pancreatită acută recurentă. Deși aceste modificări minime sau cu localizare focală nu par să aibă un corespondent clinic subiectiv sau obiectiv, iar la 90% din bolnavi testul Lundh este normal, diminuarea debitului enzimatic pancreatic și unele modificări ale captării ^{75}Se semnifică totuși o afectare funcțională pancreatică (18). Kasugi consideră că această formă de pancreatită realizează „stadiul inactiv" al unei pancreatite cronice, ceea ce atrage după sine necesitatea sistării aportului de alcool și examinarea periodică a bolnavilor (24).

Prognostic, factori de risc

În stadiul inițial al pancreatitei cronice, marcat clinic de atacurile acute dureroase, prognosticul este influențat de severitatea și răsunetul acestora asupra statusului clinico-biologic al bolnavului, a cărui cuantificare se face, ca și în pancreatita acută, pe baza criteriilor biologice și clinice, stabilite de Ranson și respectiv Bank. În acest stadiu, mortalitatea nu depășește 2—5% din cazuri, decesul printr-un atac acut fiind excepțional în stadiile avansate de boală (3).

Scanned with OKEN Scanner

Continuarea consumului de băuturi alcoolice se însoțește de o frecvență sporită a durerilor (33%), calcificărilor pancreatice (31%), insuficienței pancreatice avansate (60%) și a diabetului zaharat (17%) în studiul lui Hayakawa și colab. (19). Apariția și gravitatea complicațiilor specifice bolii constituie un alt factor de risc prognostic, diabetul zaharat insulino-dependent însoțindu-se de infecții grave sau șoc hipoglicemic (în care intervine abuzul de alcool și instabilitatea diabetului). Durerile persistente, chisturile sau pseudochisturile pancreatice și hemoragiile digestive gastrointestinale influențează prognosticul, inclusiv prin riscul chirurgical, la care se adaugă influența abuzului de analgezice, inclusiv posibilitatea realizării unei adevărate toxicomanii. Infecțiile grave sînt urmate de creșterea riscului de letalitate în condițiile diabetului zaharat sau steatoreei accentuate și însoțite de o scădere marcată în greutate. Riscul de neoplasme, inclusiv pancreatic, este crescut la bolnavii cu pancreatită cronică [8,3% — Miyake și colab. (28)], dar decelarea cu o prezență sporită a cancerelor digestive și din sfera orofaringiană este pusă pe seama riscului cumulat reprezentat de alcool și fumat. Abuzul de alcool este implicat și în generalizarea hepatopatiei alcoolice care, sub forma cirozei hepatice alcoolice, constituie adesea cauza de deces a acestor bolnavi.

Probabilitatea de supraviețuire a suferinzilor de pancreatită cronică se estimează la 93% după 5 ani, 82% după 10 ani și 68% după 15 ani, iar letalitatea, într-un studiu recent pe 240 de cazuri, la 35% după 20 de ani (6).

Tratament

Tratamentul pancreatitei cronice reprezintă o problemă complexă de competență medico-chirurgicală, în care tactica terapeutică specifică aplicată este dependentă de stadiul bolii (inițial sau avansat cu insuficiență funcțională pancreatică pe deplin manifestă clinic) și nivelul diferit de gravitate (conferit de apariția complicațiilor).

Tratamentul durerii diferă în parte după contextul clinic în care se încadrează: atac dureros acut sau durere recurentă, persistentă. Tratamentul atacului acut sever implică măsurile terapeutice specifice unei pancreatite acute, cu suprimarea aportului nutrițional *per* oral și instituirea aspirației nazogastrice pe sondă, dar cu asigurarea dietei totale și a necesarului caloric, hidroelectrolitic și proteic. Efectul antialgic al administrării procainei în perfuzie (2 g/zi) poate fi potențat sau, în caz de insucces, înlocuit prin recurgerea la analgezice puternice (pentazocină, petidină). Majoritatea atacurilor dureroase au o intensitate moderată sau ușoară, încît devin suficiente măsurile igieno-dietetice, între care sistarea definitivă a aportului de băuturi alcoolice, inclusiv în scopul prevenirii unor atacuri viitoare, în adiție la o medicație cu antialgice minore (algocalmin, paracetamol, piafen), anticolinergice, antiacide.

Tratamentul durerii recurente sau persistente vizează mecanismul patogenic implicat. În prezent se acceptă ca factor principal al declanșării durerii creșterea presiunii intracanaliculare, secundară unei obstrucții canaliculare majore, boală multichistică sau fibroză perineurală. Ihn și colab. [cit.

Scanned with OKEN Scanner

de Holgreen (21)] aduce argumente și în favoarea unui mecanism *feedback* negativ între concentrația enzimelor proteolitice din lumenul intestinal și secreția exocrină pancreatică, creșterea secreției fiind urmarea concentrației diminuate a enzimelor proteolitice în intestin. Creșterea presiunii sfincterului Oddi deține un rol important în realizarea unei presiuni mărite în sistemul canalicular pancreatic, superior chiar severității leziunilor de pancreatită cronică, infuzia intraduodenală de enzime pancreatice nefiind urmată, în mod constant, de o diminuare a presiunii din canalul Wirsung (33).

Indiferent de mecanismul implicat, într-o primă etapă se recurge la tratament conservator, care asociază analgezice, eventual cu creșterea treptată a dozei, anticolinergice, antiacide și antagoniști ai receptorilor H_2. Codeina și aspirina pot avea un efect benefic, dar utilizarea lor este grevată de riscul unui spasm ampular (codeina) sau efecte iritante asupra mucoasei gastrice sau duodenale (aspirina). Îndepărtarea unui calcul localizat în porțiunea proximală a canalului Wirsung prin sfincterotomie endoscopică sau tentativa de a diminua formarea sau chiar obținerea lizei calculilor din sistemul canicular pancreatic, prin administrarea *per* oral de citrat sau EDTA, nu s-au impus în practică. Următoarea etapă terapeutică o formează tratamentul chirurgical.

Tratamentul insuficienței pancreatice exocrine și endocrine presupune menținerea interdicției față de alcool, un regim alimentar sărac în lipide (30-60 g/zi), dar bogat în proteine (100-110 g/zi) și glucide (350-400 g/zi), precum și medicație de substituție enzimatică pancreatică. Prezența tulburărilor de glicoreglare sau a diabetului zaharat manifest clinic nu impun *a priori* o restricție severă la glucidele din dietă, care au rol de a compensa deficitul creat de malabsorbție, situație în care se recurge la insulinoterapie.

Terapia de substituție enzimatică pancreatică sub forma extractelor pancreatice vizează atît diminuarea maldigestiei și a efectelor sale, de scădere în greutate, diaree, hipoproteinemie și grade variate de hipovitaminoză, cît și eventuala reducere a frecvenței și intensității durerilor, prin inhibarea mecanismului de *feedback* secretor pancreatic.

Steatoreea manifestă clinic poate contribui și ea la perpetuarea durerilor abdominale prin hiperperistaltismul colonic, situație în care deja 90% din capacitatea funcțională exocrină pancreatică este pierdută. Extractele pancreatice trebuie să aibă o activitate chimotripsică și amilazică suficientă iar aportul de lipază să fie de minimum 17 000 de unități la fiecare masă. Pentru ca enzimele pancreatice administrate *per* oral să acționeze la capacitatea maximă, pornind de la faptul că pH-ul scăzut diminuează eficacitatea lor și a sărurilor biliare, se administrează adițional antiacide sau blocante ale receptorilor H_2 (10, 17). În pancreatita cronică, această asociere își găsește argumentele în diminuarea secreției de bicarbonați din sucul pancreatic și, deci, reducerea capacității tampon a acestora asupra valențelor acide ale secreției gastrice care, prin scăderea pH-ului în intenstinul subțire, determină restrîngerea ofertei de enzime pancreatice active. În steatoreea de cauză pancreatică, rezistentă la tratamentul igieno-dietetic și de supleare enzimatică, devine necesar studiul secreției acide gastrice și recurgerea la tratamentul cu antiacide sau antisecretoare de tipul blocantelor de receptori H_2 (29).

Tratamentul de fond al diabetului zaharat din pancreatita cronică presupune utilizarea insulinei, chiar dacă în faza inițială se poate tenta recur-

Scanned with OKEN Scanner

gerea la hipoglicemiante orale și moderată reducere a glucidelor alimentare. Tratamentul insulinic, indicat cu precădere la bolnavii mai puțin cooperanți în ceea ce privește posibilitatea păstrării dietei, este grevat de riscul crescut al hipoglicemiilor postinsulinice, uneori chiar la doze mici de insulină. Hipoglicemiile impun un tratament prompt și pe o perioadă de timp prelungită, eventual și utilizarea glucagonului, de un real folos în asemenea situații. Transplantul pancreatic sau numai intrahepatic de celule insulare este luat adesea în considerare.

Tratamentul tulburărilor de tranzit și a celor nutriționale, secundare maldigestiei care însoțește steatoreea gravă, presupune un aport de vitamină A, eventual și B_{12}, zinc, terapie marțială etc. și numai intermitent a unor medicamente cu efect constipant. La bolnavii cașectici, în alimentația *per* orală sau periodic administrată parenteral, se includ trigliceride cu lanț mediu.

Tratamentul chirurgical vizează, în principal, tratamentul complicațiilor pancreatitei cronice, la care se adaugă anumite situații etiologice specifice sau durerile care nu răspund la tratamentul conservator. De asemenea, laparotomia exploratoare cu scop diagnostic devine o indicație chirurgicală în cazul unei suspiciuni de neoplazie pancreatică.

Tratamentul chirurgical al chisturilor și pseudochisturilor pancreatice, care nu au tendință naturală la regresie (4-6 săptămîni) sau ruptură-drenaj intern spontană și se complică sau generează apariția durerilor, implică fie evacuarea colecției prin puncție percutană repetitivă cu aspirație sau drenaj transparietoabdominal prin aspirație continuă (cu utilizare restrînsă), fie tehnici chirurgicale de drenaj intern. Drenajul extern este rezervat celor cu pseudochisturi puțin organizate sau cu risc chirurgical crescut. Acest tip de drenaj include anastomozele chistului cu stomacul, jejunul (ansă exclusă montată în Y după Roux) sau eventual duodenul. Chisturile sau pseudochisturile complicate cu suprainfecție și abcedare necesită drenajul chirurgical extern, iar în cele însoțite de hemoragie intrachistică se practică fie exereză parțială pancreatochistică, fie embolizare arterială (Huizinga).

Revărsatele seroase pleuropericardice sau ascita pancreatică, după eventuala încercare de tratament conservator care este indicat numai la bolnavii cu risc chirurgical (alimentație parenterală continuă, aspirație gastrică și administrare de glucagon sau atropină, asociate cu puncție evacuatoare pericardică sau pleurală în caz de tamponadă cardiacă sau pleurezie masivă), incumbă tratament chirurgical cu vizualizarea fistulei pre- și peroperator, prin pancreatografie retrogradă endoscopică.

În sindromul colestatic realizat prin compresia coledocului intrapancreatic se recurge la derivație biliodigestivă, iar prezența litiazei biliare atrage după sine tratamentul chirurgical adecvat. Se are în vedere excluderea preoperatorie a altor cauze medicale de icter la acești bolnavi (de exemplu, hepatopatie alcoolică).

Tratamentul chirurgical al sîngerărilor din pancreatita cronică are unele particularități dependente de sediul și intensitatea hemoragiei. Hemoragiile digestive superioare prin ruptură de varice esofagiene sau gastrice, în cadrul hipertensiunii portale segmentare, se tratează prin scleroză endoscopică a varicelor sau splenectomie. Sîngerările arteriale prin eroziuni vasculare sau ruptură de anevrism (intra- sau peripancreatic) sînt grevate de o mortalitate mare, rareori putîndu-se interveni în timp util (de exemplu, embolizare, chirurgie vasculară).

Scanned with OKEN Scanner

În condițiile în care probabilitatea unei intervenții chirurgicale elective pe pancreas ajunge la 65-80% după 10-15 ani de la debutul simptomatologiei, luarea deciziei și stabilirea momentului aplicării unui tratament chirurgical al durerii la bolnavii cu pancreatită cronică trebuie bine justificate. În prezent, această decizie se limitează, în pancreatita cronică fără complicații, numai la acele cazuri în care durerea are o intensitate crescută și este rezistentă la tratamentul conservator (medicamentos și igieno-dietetic) (13). Blocajul percutan prin infiltrație sau cel chirurgical al plexului solar pot fi urmate de un rezultat favorabil, pasager, în unele cazuri noile procedee chirurgicale limitîndu-le utilitatea. În abordarea tehnicilor chirurgicale majore se are în vedere și faptul că morbiditatea tardivă și letalitatea postoperatorie sînt direct legate de răsunetul intervenției chirurgicale asupra funcției pancreatice și, îndeosebi, a celei endocrine. Pancreatojejunostomia longitudinală este cel mai utilizat procedeu, cea caudală fiind considerată ca insuficientă. Pancreatectomiile (subtotală, distală sau proximală) au o eficacitate variabilă și sînt urmate de o mortalitate crescută, care le restrînge mult utilitatea, chiar dacă se încearcă și transplantul de celule insulare pentru a diminua severitatea diabetului zaharat secundar.

Unii bolnavi cu dureri recurente sau persistente pot beneficia de autotransplantul pancreatic segmentar, cu sau fără rezecție cefalică pancreatică, ca o alternativă la pancreatectomia majoră (15).

Pancreatita cronică obstructivă (de exemplu, papilită sclerozantă, concrețiuni calcare, diverticuli, paraziți) și cea posttraumatică beneficiază și ele de tratament chirurgical.

Bibliografie

1. ADOLFF M., SCHLOEGEL M., OLLIER J.C. — Sem. Hôp. (Paris,) 1987, 63, 42, 3 261—3 268.
2. AMMANN R.W., AKOBIANTZ A., LARGIADER F., SCHUELAR G.— Gastroenterology, 1989, 86, 820—828.
3. BANK S. — Ann. J. Gastroenterol., 1986, 81, 3, 153—167.
4. BANORA E., RIZZI C., LESI C., BERRA P., COSCILLI C., BUTTURINI V. — Dig. Dis. Sci., 1988, 33, 6, 732—736.
5. BERNADES P. — Sem. Hôp. (Paris), 1985, 35—36, 61, 2 575—2 577.
6. BERNADES P. — Méd. Hyg. (Genève), 1989, 47, 2 647—2 654.
7. BOZKURT T., ADLER G., KOOP I., TÜRMER W., ARNOLD R. — Dig. Dis. Sci., 1988, 33, 3, 276—281.
8. BOYD E.J.S., WOOD H., CLARKE G. și colab. — Scand. J. Gastroenterol., 1982, 17, 225—231.
9. BRUGGE W.R., BUSKE C.A. — Dig. Dis. Sci., 1988, 33, 2, 178—184.
10. BRUGGE W.R., GOLDBERGER H.J., BUSKE C.A., DEPPING B.J. — Dig. Dis. Sci., 1988, 33, 10, 1 226—1 232.
11. CHEVREL B. — Méd. Chir. Dig., 1984, 13, 7, 285—286.
12. DIMAGNO E.P. — Med. Clin. North Am., 1988, 72, 5, 979.
13. EBBEHJ N., CHRISTENSEN E., MODSEN. P. — Scand. J. Gastroenterol., 1987, 22, 3, 337—342.
14. FERRAN R., HOURY S., HUGNIER M. — Sem. Hôp. (Paris), 1987, 63, 31, 2 513—2 516.
15. GOOSGEN H.G., SCHMIDT J.M., VAN HEUREN L.W.E. — Scand. J. Gastroenterol., 1988, 23, (supl. 154), 98—102.
16. GRIGORESCU M., BADEA GH. și colab. — Valoarea diagnostică a modificărilor ultrasonografice și testelor funcționale în pancreatita cronică, Al V-lea Congres Național de Gastroenterologie (vol. rezumate), București, 1986, p. 368.

Scanned with OKEN Scanner

17. HAHNLOSER P., RACHE B., SATER M., CAPITANE Y. — Méd. Hyg. (Genève), 1984, 42, 2 856—2 861.
18. HAMILTON I., BAYD E.J.S., JACYNA M.A., PENSERN J.C., SANTAR J.S., BAUCHIER I.A.D. — Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21, 5, 542—546.
19. HAYAKAWA T., KONDO T., SHIBOTA T., SUZIMATO Y., KITAGAWA H. — Dig. Dis. Sci., 1989, 31, 1, 33—38.
20. HEIJ H.R., OBERTOP H., SCHMITZ P.I.M., BLAUKENSTEIN M., WESTBROCK D.L. — Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21, 1, 35—40.
21. HOLGREEN H., PEDERSEN N.T., WORNING H. — Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21, 1, 104—108.
22. HORN J. — Therapie der chronischen Pancreatitis: Individualisierte Verfahrenswahl — Chirurgische Technik, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1985.
23. INK O., LABAYLE D., BUFFET C., CHAPUT C., ÉTIENNE J.P. — Gastroentérol. Clin. Biol., 1984, 8, 419—425.
24. KASUGI T. — Asian Med. J., 1983, 26, 7, 439—446.
25. LANKISCH P.C., OTTA J., BRAUNEIS J., HILGERS R., LEMBEKE B. — Dig. Dis. Sci., 1988, 33, 10, 1233—1236.
26. LEES W.P. — Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21, (supl. 123), 123—129.
27. MATT C.B., GUARITA D.R., MACHADO M.C.C. şi colab. — Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Paulo (Brazil); A prospective study of 200 cases, în: Pancreatitis, Concepts and Classification, Gyr K.E., Singer M.V. Sarles H. (red.), p. 355—358, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, New York, Oxford, 1984.
28. MIYAKE H., HORADA H., OCHI K., KUNICHIKA K., TANAKA J., KIMURA I. — Dig. Dis. Sci., 1989, 34, 3, 449—455.
29. MORATTA F., O'KEEFE S.J.D., MARKS I.N., GIRDWOOD A., YOUNG G. — Dig. Dis. Sci., 1989, 34, 3, 456—461.
30. MÖLLER-PETERSEN J., PEDERSEN J.V., PEDERSEN N.T., ANDERSON B.N. — Scand. J. Gastroenterol., 1988, 23, 3, 286—296.
31. O'SULLIVAN J.N., NOBUG F.T., MARLOCK C.G. şi colab. — Gastroenterology, 1974, 62, 372—379.
32. PEDERSEN N.T., ANDERSON B.N., PEDERSEN G., WORNING H. — Scand. J. Gastroenterol., 1982, 27, 9, 925—931.
33. ROLNY P., ARLEBÖCK A., JÖRMERAT G., ANDERSON T. — Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21, 4, 415—420,
34. SARLES H., SAHEL J. — Am. J. Gastroenterol., 1976, 66, 117.
35. SIMONPIOTRI J.P., BONNIN A. — Méd. Chir. Dig., 1984, 13, 7, 531—533.
36. SOARI A., KIVISAARI L. şi colab. — Scand. J. Gastroenterol., 1988, 23, 1, 51—58.
37. THIERMAN D., CHEVREL B. — Méd. Chir. Dig., 1989, 18, (supl. 2), 3—5.
38. VEM R., GEENEN J.E., MOGAN W., STONE J., JOHNSON K., SOERGEL K. — Dig. Dis. Sci., 1989, 34, 1, 56—60.
39. VENTRUCCI M., PEZZILLI R., GULLO L., PLATI L., SPRAVIERI G., BARBORA L. — Dig. Dis. Sci., 1989, 34, 1, 39—45.
40. WISLOFF F., JACOBSEN J., OSNES M. — Br. J. Surg., 1982, 69, 52—53.
41. WORNING H. — Clin. Gastroenterol., 1984, 13, 871—894.
42. * * * — The pancreatitis: Classification of Marseilles-Rome 1988, Scand. J. Gastroenterol., 1989, 24, 6, 641—642.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE REUMATOLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL PRECOCE AL ARTRITELOR SERONEGATIVE

ŞT. ŞUŢEANU, POMPILIA OANCEA

Artritele seronegative se bucură de o atenţie deosebită în ultimii 10-15 ani pe plan mondial.

Conceptul spondilartritelor seronegative a fost enunţat de către Moll şi Wright în 1974 (20, 28), la un an după ce Brewerton şi Schlosstein, independent unul de altul, au afirmat marea incidenţă a antigenului de histocompatibilitate HLA-B27 la bolnavii cu spondilită anchilozantă (5, 7), iar Aho şi colab. (1, 2) descriseseră artritele reactive. Cele trei concepte întrepătrunzîndu-se au reprezentat un teren fertil pentru cercetările numeroase din acest domeniu.

Pentru acest grup de boli au fost propuse mai multe denumiri: spondilartrite seronegative, reumatisme inflamatoare cronice seronegative, spondiloartropatii, poliartrite seronegative, *artrite seronegative;* ni se pare mai potrivită ultima denumire, întrucît afectarea coloanei vertebrale poate lipsi, cel puţin la început, la un mare număr de bolnavi, iar afectarea periferică poate fi oligoarticulară şi nu poliarticulară.

Reamintim pe scurt cîteva date asupra artritelor seronegative. Criteriile de admitere în acest grup de boli, aşa cum au fost enunţate de Moll şi Wright (28), sînt următoarele: absenţa factorilor reumatoizi, absenţa nodulilor reumatoizi, aspectul particular al artritelor periferice, atingerea radiologică posibilă a articulaţiilor sacroiliace, atingerea radiologică posibilă a coloanei vertebrale, afectarea frecventă a tegumentelor şi mucoaselor, intestinului şi ochiului, suprapunerea manifestărilor clinice ale diverselor entităţi ale grupului, frecvenţa mare a entezopatiilor, agregarea familială.

Primele două criterii sînt deosebit de importante, subliniind faptul că bolile acestui grup sînt total diferite de poliartrita reumatoidă seropozitivă; celelalte criterii subliniază trăsăturile particulare prin care ele se deosebesc şi de poliartrita reumatoidă seronegativă.

Din grupul artritelor seronegative, după Calin (9) fac parte următoarele boli: spondilita anchilozantă, sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy şi artritele reactive, artrita psoriazică, spondilitele enteropatice (colita ulceroasă, boala Crohn), boala Whipple, boala Behçet.

Ne propunem să prezentăm diagnosticul precoce al artritelor seronegative pe baza datelor din literatură şi a experienţei personale.

Din 1984, de cînd fişăm cazurile care ne interesează în mod particular, în clinica noastră au fost internaţi 1 105 bolnavi cu reumatisme inflamatoare cronice şi boli de colagen. Dintre acestea, 542 (48%) au suferit de poliartrită

Scanned with OKEN Scanner

reumatoidă, 165 (14%) de diverse boli de colagen și 421 (38%) de artrite seronegative (deci aproape 40% din lotul studiat).

Dintre cei 421 de bolnavi cu artrite seronegative, cei mai numeroși sînt bolnavii cu spondilită anchilozantă — 349 (83%) din acest grup; restul de bolnavi suferă de sindrom Reiter — 30 de cazuri (7%), artrită psoriazică — 38 de cazuri (9%), artrită enteropatică — 5 cazuri (1%).

Vom prezenta în continuare diagnosticul precoce al principalelor artrite seronegative, a cărui importanță pentru ameliorarea evoluției și pentru recuperarea cît mai deplină a bolnavilor credem că nu este cazul să mai fie subliniată.

Pentru a realiza un diagnostic precoce al diverselor boli este necesară o bună cunoaștere a criteriilor de diagnostic, a manifestărilor clinice la debut, inclusiv a celor atipice, a investigațiilor paraclinice utile în această fază, a erorilor care trebuie evitate, printr-un diagnostic diferențial corect.

Spondilita anchilozantă

Spondilita anchilozantă este principala boală din grupul artritelor seronegative. Pe lotul nostru de 349 de bolnavi, durata medie de la debut pînă în momentul precizării diagnosticului a fost de peste 6 ani; este deci necesară o preocupare intensă pentru realizarea unui diagnostic precoce al acestei boli.

Criteriile de diagnostic, valabile și astăzi, sînt cele formulate la New York în 1966, pe baza celor stabilite anterior la Roma în 1961 (20). Alături de criteriul radiologic (evidențierea sacroileitei), pentru diagnosticul de spondilită anchilozantă se consideră necesară și satisfacerea unor criterii clinice: limitarea mișcării în coloana lombară în cele trei sensuri, durere la nivelul joncțiunii dorsolombare și limitarea expansiunii toracice.

Ni se par mai potrivite criteriile propuse de Van der Linden și colab. în 1984 (27) întrucît se fac unele precizări privind durerea lombară: însoțită de redoare, cu o durată de peste trei luni, ameliorată de exercițiu și nu de repaus.

Iată criteriile propuse pentru diagnosticul spondilitei anchilozante (Van der Linden, 1984):

a) Criterii clinice:
- durere lombară și redoare pentru mai mult de trei luni, ameliorată de exercițiu și neușurată de repaus;
- limitarea mișcării coloanei lombare în planurile sagital și frontal;
- limitarea expansiunii toracice (corectată în funcție de vîrstă și sex).

b) Criteriu radiologic:
- sacroileita de diverse grade.

Principalele cauze ale diagnosticului tardiv al spondilitei anchilozante, pe lîngă cunoașterea incompletă a criteriilor de diagnostic, la care ne-am referit, sînt: impresia că spondilita anchilozantă este o boală rară, mai ales la femei; interpretarea eronată a unor manifestări clinice atît vertebrale, cît și mai ales periferice.

Pe baza studiilor epidemiologice, plecîndu-se de la apartenența bolnavilor cu spondilită anchilozantă la grupul de histocompatibilitate HLA-B27 s-a constatat că 2-10% dintre subiecții HLA-B27 pozitivi sufereau de spon-

Scanned with OKEN Scanner

dilită anchilozantă, diagnosticată sau nu (10); avînd în vedere că aproximativ 10% din populație aparține grupului HLA-B27 se poate afirma, prin transpolarea datelor de mai sus, că prevalența reală a spondilitei anchilozante este de 0,2-1%, comparabilă cu cea a poliartritei reumatoide.

Studiul donatorilor de sînge HLA-B27 pozitivi a arătat că incidența sacroileitei este egală la cele două sexe. Studii epidemiologice recente subliniază faptul că raportul bărbați/femei (B/F) nu este cel constatat în trecut (10/1), ci de ordinul 5/1 (ca în lotul nostru), chiar 3/1 sau mai mic (10).

Aceste lucrări duc la concluzia că spondilita anchilozantă este subdiagnosticată la femeie, datorită faptului că la sexul feminin se întîlnesc forme ușoare de boală, cu predominanța manifestărilor periferice, ceea ce duce la confuzie cu poliartrita reumatoidă seronegativă; o altă explicație o reprezintă reticența persoanelor de sex feminin față de examenul radiologic al bazinului și, în sfîrșit, dar nu în ultimul rînd, ideile noastre preconcepute că spondilita anchilozantă este o boală rară la femeie (10).

În ultimul deceniu boala a fost mai frecvent diagnosticată la femeie, ca urmare a numeroaselor studii care au conturat particularitățile de evoluție a bolii la sexul feminin.

Debutul vertebral tipic al bolii sub forma de lombalgie joasă sau lombosciatică este adesea confundat cu simptomele date de discopatiile lombare, deși între cele două tipuri de suferință există diferențe notabile, atît din punct de vedere subiectiv, cît și la examenul obiectiv (10).

Anamneza ne relevează absența antecedentelor heredocolaterale în cazul bolnavilor cu discopatie lombară și prezența lor la bolnavii cu spondilită anchilozantă; debutul este acut, declanșat de anumiți factori, în cazul discopatiilor lombare, insidios și fără cauze evidente, în cazul spondilitei anchilozante (8). Durerea este diminuată la odihna din timpul nopții și redoarea matinală este minimă în cazul discopatiilor; ea se intensifică noaptea, împiedicîndu-l pe bolnav să se odihnească, iar redoarea matinală este pronunțată în cazul celor cu spondilită anchilozantă. În sfîrșit, efortul fizic ameliorează durerea din spondilită și o intensifică pe cea din discopatie.

Examenul obiectiv evidențiază frecvent o scolioză numai la bolnavii cu discopatie, mișcările de flexie și extensie ale coloanei vertebrale fiind singurele limitate. La cei cu spondilită sînt destul de supărătoare și limitate mișcările de flexie laterală (în planul frontal). În contrast cu discopatiile, manevra Lasègue este de obicei negativă în spondilită, iar reflexele osteotendinoase sînt normale. Sciatica are uneori caracterul de basculă în spondilita anchilozantă și este întotdeauna unilaterală în discopatie.

Chiar vîrsta bolnavului poate fi sugestivă la un prim contact. Se știe că spondilita anchilozantă debutează înainte de 40 de ani, în timp ce discopatia poate apărea practic la orice vîrstă între 15 și 90 de ani.

Afectarea articulațiilor periferice și în special a articulațiilor coxofemurale este frecventă în spondilita anchilozantă și nu se observă niciodată în discopatie. Durata unui episod dureros este lungă, de ordinul lunilor, în cazul spondilitei anchilozante, și scurtă, eventual cu apariție episodică, în cazul discopatiilor.

În situația în care debutul bolii se face prin artrită periferică, perioada de latență pînă la stabilirea diagnosticului corect este chiar mai mare decît în cazul debutului central. Afectarea articulațiilor periferice este diferit apre-

Scanned with OKEN Scanner

ciată: 15—25% din cazurile de spondilită; ele au localizare mai frecventă la nivelul membrelor inferioare, cu aspect asimetric; sînt interesate mai des articulațiile coxofemurale, genunchii și tibiotarsienele, dar nu este exclusă afectarea articulațiilor scapulohumerale, coatelor, radiocubitocarpienelor și chiar articulațiilor mici ale mîinilor. Debutul strict periferic pretează la confuzie cu: reumatismul articular acut, poliartrita reumatoidă seronegativă, hidartroza intermitentă, gonartroza activată.

În cazul debutului concomitent, central și periferic, diagnosticul de spondilită anchilozantă este stabilit mai precoce. Și în lotul bolnavilor noștri, în multe cazuri diagnosticul a fost sugerat numai după ce la simptomatologia centrală s-a asociat artrita periferică. Diagnosticele formulate anterior, de discopatie lombară, lumbago sau spondiloză, nu puteau explica artritele periferice.

De un real folos pentru diagnosticul precoce al spondilitei anchilozante este evidențierea entezitei.

Se știe că enteza este zona de fixare pe os a tendoanelor, ligamentelor și capsulelor articulare. Modificările patologice de la acest nivel poartă numele de entezopatii, care pot fi: traumatice, degenerative, metabolice sau inflamatoare. Osificarea care apare pe parcursul evoluției lor are valoare mare diagnostică, mai ales în stadiile inițiale. Afectarea entezelor este de asemenea proporții încît în ultimii ani spondilita este apreciată ca o polientezită osifiantă. Durerile de la nivelul tendonului ahilian, care apar în cursul evoluției spondilitei anchilozante, sînt cunoscute de multe decenii sub denumirea de talalgii, deseori bilaterale. Argumentele anatomopatologice, rezultate din biopsii, au explicat multe suferințe ce păreau legate de diferite articulații, prin inflamația entezelor respective, fapt ce îngreunează aprecierea privind frecvența afectării reale a diferitelor articulații periferice. Astfel, durerea de la nivelul genunchiului poate fi cauzată de entezita de la nivel rotulian sau de la tuberozitatea tibială anterioară. Entezita olecraniană poate preta la confuzie cu artrita cotului. Această apreciere este valabilă pentru toate articulațiile. În stadiile inițiale, în care diagnosticul este incert, biopsia zonei dureroase și evidențierea unei inflamații nespecifice a entezei corespunzătoare ar reprezenta un argument pentru diagnostic. Osul, pe care se inseră entezele, este la început distrus și înlocuit cu țesut conjunctiv lax, ce conține infiltrat limfoplasmocitar și are corespondent radiologic eroziunea osoasă. Reparația se face prin osificare.

Modificările de la nivelul articulațiilor sacroiliace pot fi explicate tot prin inflamația entezelor, prezente din abundență la acest nivel. Entezita osifiantă se poate localiza practic la toate nivelurile. Apariția sindesmofitelor se poate explica prin osificarea cicatriceală a ligamentelor vertebrale. Inflamația entezelor explică și sinostoza articulației manubriosternale, simfizei pubiene și a articulațiilor interapofizare posterioare. Inflamația sinovialei poate fi prezentă, dar de importanță cu mult mai redusă, comparativ cu poliartrita reumatoidă. Pe de altă parte, absența entezitei osifiante în poliartrita reumatoidă poate reprezenta un punct de sprijin pentru diagnosticul diferențial.

Entezita, presupusă clinic pe baza durerii spontane și/sau la presiune la nivelul diverselor enteze, este confirmată în stadiile precoce prin scintigrafie, investigație deosebit de utilă în momentul în care radiografia nu evi-

Scanned with OKEN Scanner

denţiază decît cel mult o discretă eroziune osoasă, care eventual poate scăpa unui ochi neavizat.

Corespondentul scintigrafic al entezitei este un focar de hiperfixaţie, care se remarcă numai în faza distructivă şi dispare în faza de vindecare locală, deci practic în momentul apariţiei imaginii radiologice.

Un nou puseu de inflamaţie se însoţeşte de o nouă hiperfixaţie. Hiperfixaţia de la nivelul locului de inserţie pe calcaneu a tendonului ahilian sau a aponevrozei plantare este de un real folos pentru un diagnostic precoce. Ţinînd cont că la nivelul articulaţiilor sacroiliace pot apărea zone de hiperfixaţie chiar la omul normal, această localizare nu poate reprezenta un argument pentru diagnosticul spondilitei anchilozante.

În ultimii ani se utilizează în diagnosticul spondilitei anchilozante, bineînţeles în stadiile iniţiale, tomodensitometria, care evidenţiază osificarea capsuloligamentară ce precedă sinostoza articulaţiei sacroiliace şi interapofizare precum şi eroziuni osoase alternate cu zone de condensare la acest nivel.

Este sigur că forţele mecanice au rol important în localizarea entezitei (12). Astfel, entezita calcaneului, a antepiciorului şi a genunchiului se găseşte mai ales la bolnavii a căror profesie îi obligă la ortostatism şi mers prelungit. La cei care folosesc cu precădere membrele superioare în exercitarea profesiunii, se observă mai des entezita umărului, pumnului sau cea sternocostoclaviculară. În lotul pe care îl avem în urmărire, spondilita anchilozantă a debutat la una din femei cu semne inflamatoare la nivelul articulaţiilor sternoclaviculare. Aceasta efectuase în cursul exercitării profesiunii numeroase mişcări de dute/vino cu membrele superioare. Este posibil ca manifestările clinice, deosebite la femei faţă de bărbaţi, să fie legate şi de valoarea acestor forţe.

Dintre investigaţiile paraclinice utile şi mai accesibile decît scintigrafia şi tomodensitometria, radiografia articulaţiilor sacroiliace poate să ne ajute la stabilirea unui diagnostic precoce, chiar în lipsa unei simptomatologii clinice care să ne sugereze afectarea acestora. Este cunoscut aspectul radiologic de sacroileită precoce cu marginile articulare flu, fin festonate, cu condensare subcondrală şi interliniu lărgit. Radiografia fiecărei articulaţii sacroiliace pe clişeu separat poate să evidenţieze mai bine modificările de sacroileită. În cazul unei imagini dubioase pe examenul standard, tomografia ne poate da în cele mai multe situaţii cheia diagnosticului precoce. Este adevărat că, în cazul adolescenţilor, modificările articulaţiilor sacroiliace sînt greu de interpretat; de aceea, numai modificările urmărite în dinamică, în asociere cu un sindrom clinic sugestiv, ne pot permite să afirmăm diagnosticul.

Totuşi, absenţa sacroileitei clinice, radiologice şi chiar histologice nu trebuie să ne îndepărteze de diagnostic, deoarece, deşi foarte rară, există spondilită anchilozantă fără sacroileită (19).

Leziunile rahidiene precoce sînt mai puţin cunoscute. Astfel, spondilita marginală şi sindesmofitul debutant trebuie căutate mai ales la joncţiunea dorsolombară. De asemenea, un alt argument pentru cazurile cu diagnostic incert ar fi şi afectarea articulaţiei pubiene şi a celei manubriosternale, mai ales la femei.

Radiografia calcaneului, care evidenţiază un osteofit la acest nivel la o persoană tînără, poate sugera o entezită de tip inflamator evoluată, ajunsă în stadiul de osificare, entezita degenerativă excluzîndu-se prin vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

Este cunoscut faptul că debutul anatomic este aproape întotdeauna localizat la sacroiliace, de multe ori asimptomatic în stadiile inițiale. De aceea, biopsia este utilă pentru diagnosticul precoce, mai ales că leziunile histologice nu au întotdeauna corespondent radiologic și uneori nici clinic.

Dintre probele paraclinice, prezența antigenului HLA-B27 reprezintă un argument puternic pentru diagnosticul precoce al spondilitei anchilozante. Este cunoscută asocierea frecventă a spondilitei anchilozante cu antigenul HLA-B27, care poate ajunge pînă la 90—100% (11), față de incidența cuprinsă între 5—10% în populația generală (10, 13), variații determinate și de zona geografică. Valoarea antigenului HLA-B27 este foarte mare, deoarece confirmă, pe de o parte, intervenția factorului genetic în apariția spondilitei anchilozante și, pe de altă parte, a permis diagnosticarea unui mare număr de forme minore bine tolerate, datorită simptomatologiei discrete sau chiar absente.

Din 1973, de cînd s-a definit relația între spondilita anchilozantă și markerul genetic specific, frecvența cazurilor diagnosticate precoce a crescut mult prin decelarea formelor minore mai frecvente la femei, fapt ce explică și atenuarea preponderenței masculine.

Simptomatologia vertebrală ne va sugera cu ușurință spondilita anchilozantă dacă vom evidenția și semne generale: febră, astenie, pierdere în greutate, anemie sau alte semne extrascheletice. Uveita anterioară acută, eventual recidivantă, irita sau iridociclita pot însoți simptomatologia la debut. De asemenea, au fost descrise manifestările cardiace de tipul valvulopatiilor, mai ales aortice, sau tulburări de conducere.

Este de necontestat utilitatea diagnosticului precoce, deoarece prin tratament corespunzător putem preveni noi puseuri inflamatoare, care determină creșterea volumului zonei osificate, transformînd bolnavul, în stadiile avansate, într-un singur bloc. De asemenea, cunoscîndu-se influența forțelor mecanice, profesionale și sportive în repartiția leziunilor, cît și în evoluția lor, putem, printr-un sfat competent privind orientarea sau reorientarea profesională, să prevenim complicațiile invalidante.

Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy

O altă formă de artrită seronegativă este sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy, care este de fapt prototipul artritei reactive, ce apare după o infecție cu cale de intrare digestivă sau urogenitală și se dezvoltă pe un teren imunogenetic particular, marcat de prezența antigenului de histocompatibilitate HLA-B27 în 80% din cazuri (23). Manifestările articulare sînt superpozabile cu cele găsite în celelalte artrite seronegative. Este caracteristică oligoartrita asimetrică, aditivă și fixă a membrelor, predominant a celor inferioare (26). Sînt afectate de regulă articulațiile mari, mai ales genunchii și gleznele, dar și articulațiile metatarsofalangiene și interfalangiene, realizînd aspectul de deget „în cîrnat". Artrita are caracter acut. Durata unui puseu inflamator variază de la cîteva zile la cîteva luni, cu frecvente recidive, precedate de noi uretrite. În evoluție se poate ajunge la deformări permanente la nivelul articulațiilor afectate.

Entezitele sînt prezente și în sindromul Reiter și sînt manifestate mai ales prin fasciita plantară și tendinita ahiliană. De asemenea, poate fi găsită

Scanned with OKEN Scanner

și inflamația articulațiilor sacroiliace, mai ales la cei ce aparțin grupului de histocompatibilitate HLA-B27. Frecvența exactă a sacroileitei la acești bolnavi nu poate fi în prezent estimată.

Semnele genitourinare sînt frecvent reprezentate de uretrită, balanită și/sau cervicită. Această inflamație, alături de cea a tubului digestiv, reprezintă cele două porți de intrare a germenului declanșator. Lista germenilor incriminați în apariția sindromului Reiter este lungă și incompletă. Pe primul plan se află Chlamydia trachomatis și Neisseria gonorrheae, dintre germenii responsabili de infecțiile genitourinare (23). Dintre germenii intestinali, Yersinia enterocolitica și Shigella sînt cei mai frecvenți; salmonelele sînt mai rar incriminate. Rămîn totuși multe cazuri în care nu a putut fi identificat nici un germene. Unele semne de uretrită și mai ales de cervicită pot fi discrete și dacă nu sînt căutate rămîn nediagnosticate.

Afectarea cutaneomucoasă este de egală importanță cu precedenta și trebuie căutată sistematic. Se poate prezenta ca o keratodermie palmoplantară, balanită circinată sau ulcerații bucale (26). Aspectul cutanat poate căpăta uneori forma de psoriazis pustulos, ceea ce reprezintă un argument suplimentar pentru interferența acestor două afecțiuni. După infecția cu Yersinia manifestările cutanate pot fi de tipul eritemului nodos.

Afectarea oculară este frecventă. Conjunctivita este obișnuit ușoară și nu durează decît cîteva zile sau săptămîni. Manifestările oculare se pot prezenta și sub formă de irită sau iridociclită. Uveita anterioară, keratita superficială, uveita posterioară și nevrita optică sînt rare.

În cursul evoluției acestui sindrom au mai fost descrise afectarea cardiacă, mai ales după infecția cu Yersinia, afectare care în trecut a cauzat confuzia cu reumatismul articular acut. Este relativ frecventă insuficiența aortică și blocurile atrioventriculare de diverse grade.

Afectarea neurologică, atît centrală cît și periferică, este foarte rară.

Au mai fost semnalate glomerulonefrite, pleurezii, infiltrate pulmonare, purpură, tromboflebite. În 1981, Asociația Americană de Reumatologie (A.R.A.) definește sindromul Reiter ca o oligoartrită asimetrică seronegativă, cu durata minimă de o lună, asociată unei uretrite nespecifice sau unei cervicite. În 1984, Calin (23) propune revizuirea criteriilor clinice de diagnostic ale sindromului Reiter. El îl definește ca o oligoartrită asimetrică asociată cu cel puțin una din cele patru manifestări cunoscute: uretrită, dizenterie, atingere oculară inflamatoare și afectare cutaneomucoasă.

În cazul în care sindromul Reiter se prezintă ca un sindrom incomplet cu numai două din cele trei sau patru manifestări clasice, diagnosticul devine dificil. Astfel, din cauza manifestărilor intestinale, sindromul Reiter trebuie diferențiat de artritele enteropatice.

Manifestările cutanate ne obligă să luăm în discuție artrita psoriazică, de care uneori se diferențiază greu. În artrita psoriazică, conjunctivita poate fi prezentă, dar uveita lipsește, stomatita și balanita sînt de asemenea absente, artrita afectează des și membrele superioare, cu evoluție cronică și nu recurentă, ca în sindromul Reiter. Antigenul HLA-B27 este prezent în proporție mai mică (20—50%) în artrita psoriazică față de 80% în sindromul Reiter.

Artrita gonococică poate fi confundată cu sindromul Reiter, dar ea nu se însoțește de conjunctivită și — în cultura secreției uretrale și a lichidului sinovial — se găsesc gonococi. În artrita gonococică lipsesc sacroileita,

Scanned with OKEN Scanner

stomatita, balanita și keratodermia. Artrita este acută, afectînd mai ales membrele superioare. Incidența antigenului HLA-B27 este similară celei din populația generală. De asemenea, ca argument pentru diagnostic putem folosi și proba terapeutică: răspunsul bun la tratamentul cu penicilină.

Cu sindromul Behçet poate fi confundat din cauza eroziunilor bucale, dar în această situație aftoza este bipolară și se prezintă cu tablou clinic caracteristic.

Diagnosticul diferențial cu spondilita anchilozantă este dificil. Unii bolnavi cu spondilită anchilozantă recunosc în antecedente sindrom Reiter, diagnosticat sau nu.

Pe de altă parte, o spondilită anchilozantă tipică se poate asocia cu o irită sau uretrită.

Tot cu aspect de mono- sau oligoartrită se manifestă și boala Lyme produsă de spirocheta Borrelia Burgdorferi. De multe ori, manifestările articulare pot fi de tipul artralgiilor fără semne inflamatoare, uneori cu caracter migrator (15). Simptomatologia articulară este evident influențată de antibiotice. Cutanat, boala se manifestă sub forma unui eritem migrator și a unei acrodermatite cronice atrofice. Afectarea sistemului ganglionar limfatic se prezintă ca o limfadenită benignă. Manifestările neurologice sînt prezente sub forma unor simptome radiculare, leziuni neurologice cerebrale și a unor semne meningiene. Afectarea cardiacă apare frecvent sub formă de tulburări de ritm sau de conducere, remise sub tratamentul cu antibiotice.

Sindromul Reiter poate fi diagnosticat precoce, dacă printr-o anamneză corectă identificăm diareea premonitorie sau uretrita, chiar în cazul unor simptome discrete, avînd în vedere eventualele omisiuni voite în relatarea simptomelor. Conjunctivita poate să rămînă neidentificată din cauza discreției simptomelor sau a duratei scurte a manifestărilor. În eventualitatea unei examinări incomplete a bolnavului, pot rămîne neidentificate ulcerațiile bucale, balanita circinată sau keratodermia palmoplantară.

Artrita psoriazică

În grupul artritelor seronegative o pondere importantă o are și artrita psoriazică. Este cunoscut faptul că psoriazisul se însoțește de manifestări articulare în 5% din cazuri (21). Artropatiile psoriazice precedă, însoțesc sau urmează manifestările cutanate.

În cele mai multe cazuri (75%) artrita psoriazică apare la cîțiva ani după apariția dermatozei. În numai 10% din cazuri afectarea articulară precedă manifestarea cutanată și, în această situație, diagnosticul rămîne în faza de suspiciune pînă la manifestarea clinică a bolii cutanate. Totuși, dacă aspectul manifestărilor articulare sugerează artropatia psoriazică, nu trebuie să renunțăm la diagnostic, în lipsa unui eritem scuamos bine delimitat, localizat des pe fața de extensie a articulației cotului, genunchiului sau în regiunea lombosacrată, care ar permite confirmarea cu ușurință a diagnosticului.

Este obligatoriu ca în lipsa unei erupții în locurile de elecție, anterior menționate, să o căutăm la nivelul ombilicului, glandului, în urechea externă, în pielea capului, subunghial, palmoplantar, la nivelul perineului, sub sîni, axilă sau în regiunea inghinală.

Scanned with OKEN Scanner

În 10—15% din cazuri artrita debutează concomitent cu psoriazisul, situație în care diagnosticul se impune de la prima vedere. Debutul artritei este insidios la 2/3 din cazuri și acut la 1/3 din bolnavi.

Sînt cunoscute cinci subgrupe clinice de artrită psoriazică (24, 26).

1. Oligoartrita asimetrică care apare la 70% din pacienți, afectînd articulațiile interfalangiene distale și interfalangiene proximale (realizînd degetul „în cîrnat"), metacarpofalangiene și metatarsofalangiene. De asemenea, poate afecta una sau mai multe articulații mari.

2. Poliartrita simetrică, care apare la 15% din pacienți și se aseamănă cu poliartrita reumatoidă, deosebindu-se de aceasta prin absența factorului reumatoid și a nodulilor subcutanați.

3. O altă formă rară este artrita care apare predominant la articulațiile interfalangiene distale sau exclusiv la acestea, însoțind eventual un psoriazis la unghiile vecine, care se întîlnește la 5% din pacienți.

4. Artritele mutilante care apar tot la 5% din bolnavi sînt localizate la articulațiile interfalangiene distale, interfalangiene proximale, metacarpofalangiene, metatarsofalangiene, la oasele metatarsiene, metacarpiene și falange; ele sînt însoțite de liză osoasă și de anchiloză și afectează frecvent articulațiile sacroiliace.

5. Spondilita psoriazică este întîlnită la 20% din bolnavii cu artrită psoriazică și se manifestă prin afectarea rahidiană (sacroileita și/sau spondilita), care poate fi asimptomatică și, în această situație, radiografia este singura în măsură să stabilească diagnosticul. Sacroileita poate fi unilaterală, iar sindesmofitele pot fi grosolane și asimetrice. Manifestările rahidiene pot surveni chiar în absența artritei periferice.

Antigenul HLA-B27 se găsește și în artrita psoriazică mai frecvent decît în populația generală (26).

Frecvența variază între 20 și 50%, mai rar în cazul bolnavilor cu artrite periferice și mai frecvent la cei cu forme axiale.

Poliartrita psoriazică este o afecțiune cronică deformantă, distructivă și anchilozantă, foarte asemănătoare cu poliartrita reumatoidă, cu care se poate confunda, mai ales în lipsa semnelor cutanate evidente. Totuși, asimetria artritelor și afectarea în 60% din cazuri a articulațiilor interfalangiene distale pledează pentru poliartrita psoriazică, acest aspect fiind excepțional în poliartrita reumatoidă. De asemenea, colorarea în roșu a tegumentelor ce acoperă articulațiile inflamate este regulă în poliartrita psoriazică și excepțională în poliartrita reumatoidă.

Reumatismul psoriazic, atunci cînd se prezintă ca o artrită monoarticulară sau ca o oligoartrită asimetrică, trebuie diferențiat de sindromul Reiter prin cronicitatea leziunilor cutanate, absența uretritei, raritatea leziunilor mucoase. Uneori, totuși, diferența între aceste două afecțiuni este imposibilă.

Reumatismul psoriazic, atunci cînd se prezintă ca o artrită acută a unui deget, poate fi confundat cu o criză de gută, mai ales dacă există și o hiperuricemie, care de altfel poate fi prezentă și în psoriazisul cutanat. Diagnosticul este ușor eliminat prin absența cristalelor de urat din lichidul sinovial.

Nu rare sînt cazurile cînd, în absența unui psoriazis cutanat evident, aspectul articulației poate evoca o artrită septică. Absența germenului în lichidul sinovial permite stabilirea diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

Nodulii Heberden pot fi confundaţi cu reumatismul psoriazic, dar prezenţa concomitentă a nodulilor Bouchard, ca şi absenţa semnelor de inflamaţie pledează pentru boala artrozică.

Pentru uşurarea diagnosticului, în 1983 Moll şi Wright (20) au formulat un criteriu obligatoriu pentru diagnosticul artritei psoriazice: psoriazisul evident clinic pe tegumente şi periunghial, asociat cu durere, tumefacţie şi limitarea mişcării în cel puţin o articulaţie, cu durata de cel puţin şase săptămîni; de asemenea, au stabilit şi zece criterii minore:

1) durere şi limitarea mişcărilor în cel puţin o articulaţie;

2) afectarea articulaţiei interfalangiene distale, excluzînd nodulii Heberden;

3) aspect de deget „în cîrnat" la mînă sau picior;

4) distribuţie asimetrică a artritelor;

5) absenţa nodulilor subcutanaţi;

6) negativitatea testelor de depistare a factorilor reumatoizi;

7) lichid sinovial inflamator cu complement normal sau crescut, cu absenţa germenilor şi a cristalelor;

8) biopsie sinovială cu hipertrofia sinoviei şi infiltrat inflamator;

9) examen radiologic al articulaţiilor periferice cu aspect de artrită erozivă;

10) examen radiologic al scheletului axial cu aspect de sacroileită şi/sau sindesmofitoză şi/sau osificare paravertebrală. Diagnosticul este sigur în prezenţa criteriului obligatoriu, asociat cu şase sau mai multe criterii minore.

Diagnosticul este probabil în prezenţa criteriului obligatoriu, asociat cu numai patru criterii minore.

Diagnosticul este posibil cînd criteriul obligatoriu se asociază cu două criterii minore.

Una din principalele cauze ale nediagnosticării precoce a artritei psoriazice este apariţia artritei înaintea manifestărilor cutanate sau unghiale. Există pericolul ca leziunile unghiale să fie confundate cu onicomicoza şi, în consecinţă, manifestările articulare să fie greşit etichetate. Trebuie să reţinem că artrita psoriazică este de regulă o oligoartrită asimetrică seronegativă, care afectează des articulaţiile interfalangiene distale şi care, uneori, se prezintă cu aspect de degete „în cîrnat". Rar, dar cu prognostic funcţional nefavorabil, se poate prezenta ca o artrită mutilantă. Oligoartrita seronegativă, asociată cu sacroileita unilaterală, la un bolnav cu erupţie psoriazică sugerează cu uşurinţă diagnosticul (24). De aceea, în faţa unui bolnav la care se ridică suspiciunea de artrită psoriazică, examenul radiologic al bazinului şi coloanei vertebrale poate aduce uneori date noi şi valoroase, pe care putem sprijini diagnosticul.

Nediagnosticarea artritei psoriazice poate să fie explicată atît prin discreţia manifestărilor cutanate, care nu impun consult dermatologic, cît şi printr-un examen superficial al bolnavului. Neexaminarea unor regiuni mai „ascunse" ca: scalp, ureche externă, ombilic, axile, regiune submamară, perineu sau regiune inghinală, cît şi neinterpretarea corectă a leziunilor unghiale pot întîrzia diagnosticul uneori nepermis de mult.

Scanned with OKEN Scanner

Artritele enteropatice

Probleme dificile privind diagnosticul precoce îl ridică şi artritele seronegative enteropatice.

Din acest grup fac parte artritele ce însoţesc *colita ulceroasă, boala Crohn* şi *by-pass*-ul *ileal.*

Manifestările articulare, atît cele din colita ulceroasă, cît şi cele din boala Crohn se prezintă sub forma unor artrite periferice, însoţite sau nu de sacroileite.

În funcţie de localizare, artritele enteropatice pot fi de trei tipuri:

— tipul I: sinovita periferică a bolii intestinale active;

— tipul II: spondilita anchilozantă;

— tipul III: sinovita periferică a spondilitei anchilozante (22).

Artritele periferice se întîlnesc la 20% din bolnavii cu boală Crohn şi la 10% din cei cu colită ulceroasă. Debutul afecţiunii intestinale precedă atingerea articulară cu mai multe luni sau ani. În această situaţie, ca şi în cazul în care manifestările intestinale şi articulare debutează simultan, diagnosticul poate fi stabilit cu uşurinţă. Mai dificil este în situaţia în care artrita precedă tulburarea digestivă. Manifestările articulare sînt mai frecvente în cazurile severe de rectocolită ulcerohemoragică. În cazul bolii Crohn sînt mai frecvente în afectarea colonică şi mai rare atunci cînd afecţiunea este limitată la intestinul subţire. Manifestarea articulară apare de obicei în faza de exacerbare a inflamaţiei intestinale şi se însoţeşte şi de alte manifestări extraintestinale, de tipul eritemului nodos, uveitei sau aftelor bucale. Debutul artritei este de obicei brutal, cu semne inflamatoare severe, iniţial la o singură articulaţie, la nivelul membrelor inferioare. În evoluţie poate să se asocieze cu afectarea unei alte articulaţii, cu aspect asimetric. De regulă nu sînt afectate mai mult de 3—4 articulaţii în timpul unui episod. Localizarea la nivelul genunchilor şi gleznelor este frecvent urmată de coate, articulaţiile interfalangiene proximale, pumni, umeri şi articulaţiile metacarpofalangiene. Un episod inflamator are durată variabilă, de la cîteva săptămîni la cîteva luni. În formele uşoare, afectarea articulară se poate manifesta numai sub formă de artralgii, neînsoţite de semne inflamatoare. De regulă, vindecarea se face fără sechele. Artritele periferice apar la cei ce nu aparţin grupului de histocompatibilitate HLA-B27.

Manifestările axiale pot fi întîlnite la o proporţie variabilă, cuprinsă între 6 şi 25% din cazurile de enteropatii (22). Spondilita precedă boala intestinală în 1/3 din cazuri şi — în această situaţie — diagnosticul precoce nu este posibil. La majoritatea bolnavilor, spondilita şi enteropatia debutează concomitent sau spondilita urmează manifestărilor intestinale. Evoluţia spondilitei este independentă de cea a colopatiei inflamatoare; se susţine acest lucru, întrucît colectomia nu influenţează evoluţia spondilitei. Spre deosebire de artritele periferice, care au tendinţă la autolimitare şi sînt nedeformante, afectarea axială evoluează către anchiloză. De aceea, spondilita din colopatiile inflamatoare nu poate fi deosebită de spondilita anchilozantă. Bolnavii cu enteropatii care fac artrite sacroiliace aparţin în proporţie de 70% grupului de histocompatibilitate HLA-B27.

Scanned with OKEN Scanner

În ultimul grup (tipul III), spondilita se asociază cu manifestările articulare periferice. Acestea sînt cu aspect asimetric, interesînd în special membrele inferioare, mai frecvent articulația coxofemurală. Mai pot fi afectate și articulațiile scapulohumerale, interfalangiene de la nivelul piciorului, sternoclaviculare și temporomandibulare. Și bolnavii care prezintă manifestări articulare de acest tip aparțin într-un mare procent grupului HLA-B27.

Este cunoscut că o treime din bolnavii cu *by-pass* ileal dezvoltă manifestări articulare, la un interval de timp variabil, după intervenția chirurgicală. Acestea se pot prezenta sub formă de artralgii sau artrite, cu caracter migrator, caracterizate de o accentuată tendință la recidivă. Articulațiile frecvent afectate sînt: genunchii, gleznele, pumnii și umerii. Afectarea scheletului axial se poate manifesta prin dureri la nivelul coloanei vertebrale. Episoadele dureroase evoluează timp de cîteva luni. Manifestările articulare se pot însoți de erupție cutanată maculopapuloasă pruriginoasă sau cu aspect de eritem nodos. Unii bolnavi pot prezenta sindrom Raynaud.

Cauzele neidentificării artritelor enteropatice sînt multiple. Astfel, sînt situații în care boala intestinală nu este diagnosticată sau, chiar dacă este recunoscută, nu se realizează o corelație între boala intestinală și manifestările articulare.

Diagnosticul precoce este util, mai ales în formele axiale, în care în lipsa unui tratament corespunzător evoluția este progresivă către anchiloză.

Maladia Whipple

Maladia Whipple, denumită și lipodistrofia intestinală, este o jejunită cronică ce poate avea multe alte localizări și în care afectarea reumatismală este foarte frecventă și constituie adesea o modalitate de debut, cu mulți ani înaintea apariției semnelor digestive.

Manifestările articulare pot apărea însă și concomitent cu cele intestinale sau pot să le urmeze.

Afectarea articulară este prezentă la două treimi din bolnavi, interesînd cu precădere membrele inferioare. Artrita este acută, migratoare și fugace, cu durată mai mică de o săptămînă, se autolimitează și se vindecă fără sechele. La un mic procent de bolnavi, manifestările articulare se pot croniciza și, rareori, se însoțesc de distrucții osoase. Uneori pot fi interesate și articulațiile sacroiliace (16) cu o frecvență diferit apreciată.

Antigenul HLA-B27 se găsește în proporție de 30%, chiar în absența afectării rahidiene. Manifestările clinice însoțitoare sînt numeroase.

Scăderea ponderală a fost găsită la marea majoritate a bolnavilor. Diareea cronică însoțită de sindrom de malabsorbție se întîlnește pe parcursul evoluției la 80% din bolnavi. Acestea pot coexista cu dureri abdominale atipice și hemoragii digestive. Febra, adenopatiile și splenomegalia, alături de afectarea seroaselor și manifestările neuropsihice pot completa tabloul clinic polimorf al acestei boli (6).

Deoarece semnele articulare nu numai că le precedă pe cele digestive, dar se și pot amenda chiar înainte de instalarea acestora, diagnosticul precoce în această boală prezintă o reală dificultate. În celelalte reumatisme inflamatoare satelite afecțiunilor digestive (boala Crohn, colita ulceroasă și artritele reactive cu Shigella, Salmonella, Yersinia și Campylobacter), relația între

Scanned with OKEN Scanner

manifestările articulare și digestive este mai evidentă. Chiar dacă boala debutează cu manifestări articulare, la scurt timp apar manifestările digestive caracteristice și atunci diagnosticul se impune.

În cazul bolii Whipple, eroarea obișnuită de diagnostic este includerea acestor pacienți în cadrul poliartritei reumatoide seronegative. Prezența antigenului HLA-B27 poate influența stabilirea diagnosticului.

În vederea ușurării orientării medicului practician au fost formulate criterii de diagnostic (20).

Diagnosticul de certitudine se stabilește pe:

a) criteriul major: prezența de particule PAS-pozitive în macrofagele din lamina propria a mucoasei digestive.

Diagnosticul prezumtiv se poate stabili pe trei din următoarele cinci criterii minore, cu prezența constantă a primului criteriu minor:

b) criterii minore:

1. sindrom de malabsorbție intestinală — steatoree;
2. afectarea stării generale;
3. pigmentarea cutanată în ton ocru;
4. artrite și/sau artralgii;
5. poliserozite.

Interesul acestei boli rare este reprezentat de faptul că este curabilă. Diagnosticul stabilit în timp util, urmat de tratament corespunzător, previne complicațiile, care întunecă prognosticul.

Ținînd cont de eficacitatea tratamentului antibiotic și de valoarea biopsiei jejunale, unii autori (16) propun ca în fața unui tablou clinic de poliartrită seronegativă, chiar în absența semnelor digestive, să se efectueze sistematic o fibroscopie digestivă, cu biopsie duodenojejunală.

Boala Behçet

O altă afecțiune sistemică cu manifestări articulare, inclusă în grupul artritelor seronegative, este și boala Behçet.

Aceasta se caracterizează printr-o triadă simptomatică:

a) afecțiune oculară (uveită anterioară, uveită posterioară, hipopion și/sau ulcerații corneene, deseori complicate cu cecitate);

b) afecțiune orală (stomatită aftoasă);

c) aftoză genitală.

Boala evoluează în puseuri, afectînd succesiv diferite organe. Este necesară o bună cunoaștere a tabloului clinic complex, deoarece numai astfel poate fi recunoscută boala în lipsa unui simptom sau semn caracteristic. De regulă, aftoza bipolară, asociată cu hipersensibilitate nespecifică, sugerează diagnosticul. Hipersensibilitatea cutanată nespecifică are valoare prin caracterul său original în această boală. Astfel, puncția venoasă simplă determină local formarea unei leziuni de tip pseudofoliculită necrotică. Manifestările neurologice și tromboflebitele condiționează de regulă prognosticul.

În acest tablou clinic complex, manifestările articulare se întîlnesc în procente variabile (50—70%) (3,5). Ele se prezintă sub formă de artralgii sau artrită, care afectează articulațiile mari, mai frecvent genunchii, gleznele și uneori articulațiile sacroiliace. Evoluează în puseuri cu recidive frecvente,

Scanned with OKEN Scanner

dar cu vindecare fără sechele, în majoritatea cazurilor. Leziunile articulare distinctive, deși excepționale, pot produce confuzia cu poliartrita reumatoidă.

În contextul clinic polimorf, diagnosticul manifestărilor articulare poate fi stabilit precoce. Mai dificilă este situația în care manifestările articulare sînt inaugurale. În acest caz, de regulă, diagnosticul se stabilește cînd se conturează tabloul clinic, cu bogata paletă de simptome și semne. În vederea ușurării diagnosticului, în 1979 Schimizu formulează criteriile de diagnostic în boala Behçet.

a) Criterii majore:
1. afte orale recurente;
2. leziuni dermatologice:
   — eritem nodos;
   — hipersensibilitate cutanată;
   — tromboflebite;
   — foliculite;
3. leziuni oculare:
   — hipopion recurent;
   — iridociclite;
   — corioretinite;
4. ulcerații genitale.

b) Criterii minore:
1. leziuni gastrointestinale;
2. epididimite;
3. leziuni vasculare;
   — ocluzii;
   — anevrism;
4. alterări ale sistemului nervos central

Diagnosticul de certitudine se stabilește pe baza a patru criterii majore.

Sindromul clinic incomplet se diagnostichează pe baza a trei criterii majore sau chiar două, dacă unul este cel ocular.

Sindromul clinic suspect se diagnostichează pe baza a două criterii majore.

Sindromul clinic posibil se suspectează pe baza unui criteriu major.

Din această trecere în revistă a principalelor boli ce se pot încadra în grupul artritelor seronegative a reieșit că, pentru diagnosticul precoce al acestora, este necesară cunoașterea criteriilor de diagnostic și a manifestărilor clinice la debut, atît a celor tipice cît mai ales a celor atipice, efectuarea unei anamneze amănunțite și a unui examen clinic complet. Utilizarea achizițiilor recente, precum și interpretarea corectă a investigațiilor paraclinice ne permit să facem un diagnostic diferențial competent și să evităm erorile de diagnostic, care au consecințe nedorite privind atitudinea terapeutică.

Bibliografie

1. AHO K., AHVONEN P., LASSUS A., SIEVERS K., TIILIKAINEN A. — Lancet, 1973, 2, 157.
2. AHO K., AHVONEN P., LASSUS A., SIEVERS K., TIILIKAINEN A. — Arthritis Rheum., 1974, 17, 521.
3. AYOUB A.K., JARRAYA A.H. — Sem. Hôp. (Paris), 1985, 61, 10.
4. BENAMOUR S., BENMIMOUN M., ZAOUT A., KADIRI R. — Sem. Hôp. (Paris), 1987, 63, 1—2.

Scanned with OKEN Scanner

5. BITAR E., GHAYAD E., GHOUSSOUB KH. — Rev. Rhum., 1986, 53, 11.
6. BOCQUET B., GUTBRAUT P., FALCONNET M., CONDEMINE C., PHILI POT R. — Rhumatologie, 1988, 40, 6, 249—256.
7. BREWERTON D.A., HART F.D., NICHOLLA A. şi colab. — Lancet, 1973 1, 904.
8. CALIN A., ELS WOOD JUDITH — Arthritis Rheum., 1989, 32, 1.
9. CALIN A. — Med. Clin. North Am., 1986, 70, 323.
10. CALIN A.M.D. — Ankylosing spondylitis, în: Medicine for the practicing physician, Willis Hurst J. (red.), p. 183—195, M.D. Publ. Inc., 1988.
11. DUQUESNOY B. — Presse Méd., 1986, 15, 23.
12. GAUCHER A., PERE P., REGENT D., WERYHA G. — Ann. Méd. de Nancy et de l'est, 1988, 27, 243.
13. GERSTER J.C. — Méd. Hyg. (Genève), 1979, 35, 4 501.
14. HACHIM M., TOLOUNE F., GHAFIR D. — Sem. Hôp. (Paris), 1989, 65, 22, 1 377—1 381.
15. HASSLER D., GEISELHARDT B., ZIPPERLE G. — Therapiewoche, 1988, 38, 2 408—2 413.
16. KRAUSE E., SANY J. — Sem. Hôp. (Paris), 1987, 63, 40.
17. MOLL J.M.H., WRIGHT V. — Ann. Rheum. Dis., 1973, 32, 181.
18. MOLL J.M.H., HASLOCK I., MACRAE I.F., WRIGHT V. — Medicine, 1974, 53, 343.
19. MUHAMMAD A., KHAN, SJEF M., VAN DER LINDEN — Arthritis Rheum., 1985, 21, 1.
20. PASO LUNA M., SANZ FRUTOS P., ASENSI ROLDOSE, OBACH BENACH J., ALABART FERREL — Criterios diagnosticos de las principales enfermedades reumaticas, Laboratorio Fides, Barcelona-Madrid-Sevilla, 1986.
21. PERE P., FAGART J.P., CLAUDON M. — Ann. Méd. de Nancy et de l'est, 1988, 27, 259—264.
22. PETER T., SINGLETON M.D. — Arthritis associated with inflammatory bowel disease, în: Medicine for the practicing physician, Willis Hurst J. (red.), p. 186, M.D. Publ. Inc., 1988.
23. POUREL J., GUILLEMIN F., AUSSEDAT R. — Ann. Méd. de Nancy et de l'est, 1988, 27, 249—257.
24. SAM SCHATTEN M.D. — Psoriatic arthritis, în: Medicine for the practicing physician, Willis Hurst J. (red.), p. 188, M.D. Publ. Inc., 1988.
25. SCHLOSSTEIN L., TERASAKI P.I., BLUOSTONE R. şi colab. — New Engl. J. Med., 1973, 288, 704.
26. ŞUŢEANU ŞT. — Stadiul actual al etiopatogeniei, diagnosticului şi tratamentului sindromului Reiter-Fiessinger-Leroy şi al artritei psoriazice, în: Actualităţi în Medicina Internă, p. 341, Edit. Medicală, Bucureşti, 1988.
27. VAN DER LINDEN S.M., VALKENBURG H.A., CATS A. — Arthritis Rheum., 1984, 27, 4, 361—388.
28. WRIGHT U., STURROCK R.D., DICK C.W. — Seronegative spondylarthritis, în: Recent advances in Rheumatology, Buchanan W.W., Dick C.W. (red.), p. 193, Churchill Livingstone, Edinburgh-Londra-New York, 1976.

Scanned with OKEN Scanner

DATE ACTUALE PRIVIND OSTEOPOROZA. PROBLEME DE ETIOPATOGENIE ȘI DIAGNOSTIC

Anca MOISE, Șt. ȘUȚEANU

În ultimii 10 ani, osteoporoza — boala metabolică a osului cu cea mai largă răspîndire — se află în atenția cercetătorilor și a unui mare număr de medici practicieni și specialiști, datorită morbidității și mortalității importante pe care le determină consecințele ei, cele mai frecvente fiind fracturile vertebrale, de col femural și de radius distal (5, 22, 42, 47, 50, 51, 53, 70).

Osteoporoza se definește ca diminuarea masei osoase pe unitatea de volum osos, osul restant avînd compoziție normală.

Prin analogie cu hipertensiunea arterială — afecțiune, de asemenea, de largă răspîndire —, osteoporoza nu are o cauză unică, se asociază cu numeroși factori de risc, are o lungă perioadă asimptomatică și poate avea consecințe severe, brutal instalate (40). Diferența dintre aceste două boli este că în osteoporoză ne lipsește echivalentul sfigmomanometrului, capabil să măsoare și să atragă atenția asupra modificărilor bruște.

Dimensiunile problemei pot fi apreciate din unele statistici: în Statele Unite ale Americii, într-un an se produc 1,2 milioane de fracturi datorită osteoporozei; una din două — vertebrală, una din șase — la șold sau la radiusul distal (17, 37, 39). Incidența fracturilor de col femural este de 300 000 pe an, iar îngrijirile medicale în perioada acută ating suma de 1 bilion de dolari (53). S-a socotit că 40 000 de femei americane bătrîne mor în fiecare an prin complicații ale fracturii de șold, cu peste 10 000 față de decesele prin cancer de sîn (10). Costul direct și indirect al osteoporozei este de aproximativ 6,1 bilioane de dolari (47, 48, 66).

În Anglia, în 1977, 10% din paturile din serviciile de ortopedie au fost ocupate de femei cu fractură de col femural, mortalitatea fiind de 17%, iar costul global al spitalizărilor — de 48 milioane lire sterline (6).

Date actuale privind etiopatogenia osteoporozei

Pentru înțelegerea etiopatogeniei osteoporozei este fundamentală cunoașterea secvențelor normale stereotipe ale remodelării osoase (41, 47, 53, 70).

Unitatea morfofuncțională în care se desfășoară aceste procese continue de resorbție și formare de os este „unitatea multicelulară de bază" analoagă nefronului, alcătuită din celule care cooperează: osteoblaste, osteoclaste și unele celule multinucleate, mai puțin bine definite (21, 41, 43, 47). În scheletul normal există un număr de 10^5—10^6 de astfel de unități (fig. 35).

Prima treaptă a procesului de remodelare este *activarea*, în care suprafețele osoase inactive, acoperite de celule de înveliș (din seria osteoblastelor),

Scanned with OKEN Scanner

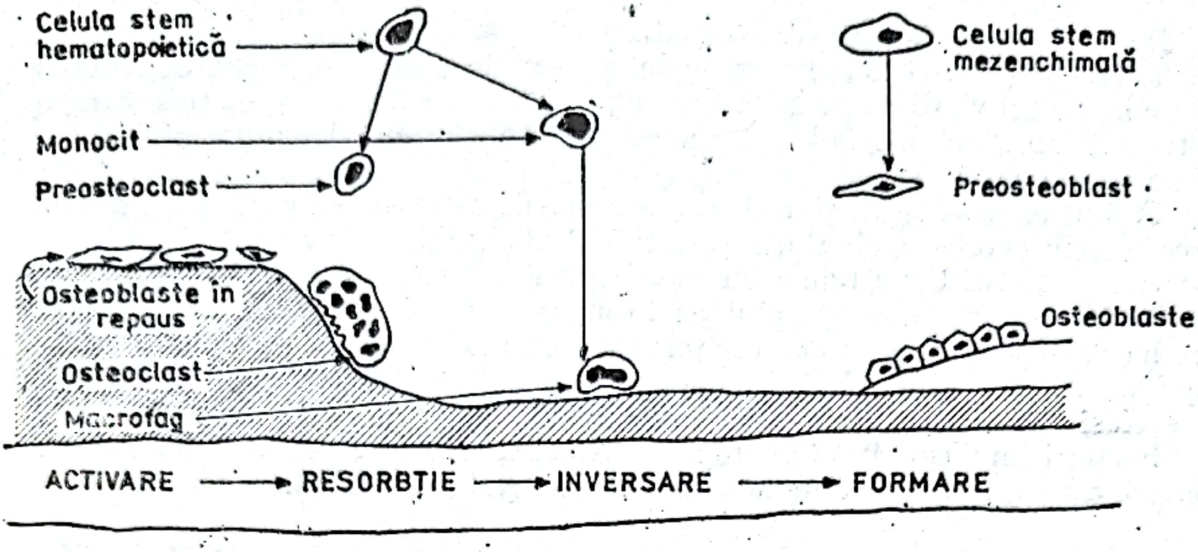


Fig. 35 — Remodelarea osului trabecular.

sînt descoperite, substanța nemineralizată devenind aptă de a fi resorbită. Celulele de înveliș răspund la acțiunea hormonilor de resorbție osoasă, eliberează enzime proteolitice (colagenază și activator al plasminogenului) și un factor stimulator al osteoclastelor, iar la sfîrșit se contractă, permițînd accesul osteoclastelor în zona respectivă.

A doua treaptă, *resorbția*, are loc prin replierea și diferențierea osteoclastelor, migrarea și fuziunea în osteoclaste mature, sub controlul hormonilor locali și sistemici. Funcția de resorbție a osteoclastelor mature conduce la formarea unor suprafețe caracteristice, în care osul mineral și matricea, inclusiv colagenul, sînt degradate sub acțiunea enzimelor lizozomale, la pH scăzut.

Următoarea treaptă este de *inversare*, în care intervin macrofagele la suprafața de resorbție, acțiunea lor fiind de completare a resorbției sau de producere a unor factori care ajută la inițierea treptei următoare, faza de *formare*, în care osteoblastele înlocuiesc osul resorbit.

Amploarea și viteza de formare, înlocuire a osului depind de mai multe elemente:

1. prezența de os neresorbit la sediul remodelării, care acționează ca tipar;
2. eliberarea de factori locali de creștere din celule și matrice;
3. capacitatea de multiplicare și diferențiere a precursorilor osteoblastelor;
4. capacitatea funcțională a osteoblastelor de producere a matricei normale.

Dintre acești factori, pare că diminuarea tiparului sau insuficienta reînnoire a osteoblastelor ar fi cauze mai importante de formare inadecvată de os, decît scăderea funcției osteoblastelor diferențiate. Modificările intime ale acestor procese în osteoporoză încă nu sînt complet elucidate.

Masa osoasă maximă de vîrf *(peak bone mass)* a scheletului uman se atinge în decada a 3-a de vîrstă (47, 52, 53), la puțini ani după încetarea creșterii scheletice liniare și închiderea cartilajelor de creștere (23).

Osteoliza, resorbția, se desfășoară mai rapid și este cantitativ mai mare decît osteoformarea, pentru că activitatea unui osteoclast pe unitatea de timp corespunde celei a 100—150 de osteoblaste (70).

După fiecare secvență de remodelaj are loc un mic deficit de capital osos în locul unde se efectuează remodelajul; multiplicarea focarelor de remodelare în cursul vieții antrenează un cumul de mici deficiențe succesive, care, ca treptele unei scări, se adaugă una alteia, explicînd pierderea osoasă inevitabilă cu vîrsta (29).

Faptul esențial în majoritatea proceselor de osteoporoză pare să fie creșterea resorbției osoase, absolută și relativă. Deficitul de formare a osului poate fi datorit unei scăderi a reînnoirii osteoblastelor, care survine prin înaintarea în vîrstă, sau scăderea tiparului de formare. Semnalele — factorii de creștere locali — presupuse să cupleze formarea cu resorbția (numite și factori de cuplare), în timpul remodelării, pot fi mai slabe. Osteoblastele pot fi inhibate de aceiasi factori locali care stimulează resorbția prin osteoclaste.

Factorii implicați în etiopatogenia osteoporozei, în grade variabile, sînt factorii care influențează metabolismul osos (tabelul LXV).

TABELUL LXV

Acțiunea factorilor de reglare a metabolismului osos

Factorii de reglare	Efect predominant	
	resorbție osoasă	formare de os
Hormonii (h) care reglează calciul		
h. paratiroidian	+	+
1,25-$(OH)_2$-vitamina D_3	+	− (+)
calcitonina	−	0
Hormonii sistemici		
STH	0	+
h. glucocorticoizi	(+)	−
h. tiroidieni	+	+
insulina	0	+
h. estrogeni	(−)	(−)
Factorii locali		
prostaglandina E_2	+	+
interleukina-1	+	+
interferonul α	−	−
factorul de creștere 1 *insulin-like*	0	+
factorul de creștere	− (+)	+

\+ = creștere
− = scădere
0 = efect absent
simbol în paranteză = efect indirect

Factorii care reglează metabolismul calcic (tabelul LXVI)

TABELUL LXVI

Factorii care reglează metabolismul calcic

1. Aportul și absorbția intestinală a calciului
2. Parathormonul
3. 1,25-dihidroxivitamina D_3
4. Calcitonina

Scanned with OKEN Scanner

Aportul calcic alimentar şi absorbţia intestinală. Aportul alimentar de calciu poate diminua cu vîrsta, prin scăderea ingestiei de lapte şi de produse lactate, mai ales la femei; o situaţie frecventă este la subiecţii cu deficit de lactază intestinală. Absorbţia intestinală a calciului diminuează cu vîrsta şi există o corelaţie semnificativă între absorbţia calciului şi mineralizarea scheletului. La tineri există un mecanism adaptativ intestinal care permite absorbţie maximă cînd calciul este în cantitate mică în regimul alimentar. Acest mecanism este mult redus după 60 de ani (54) (fig. 36 şi fig. 37).

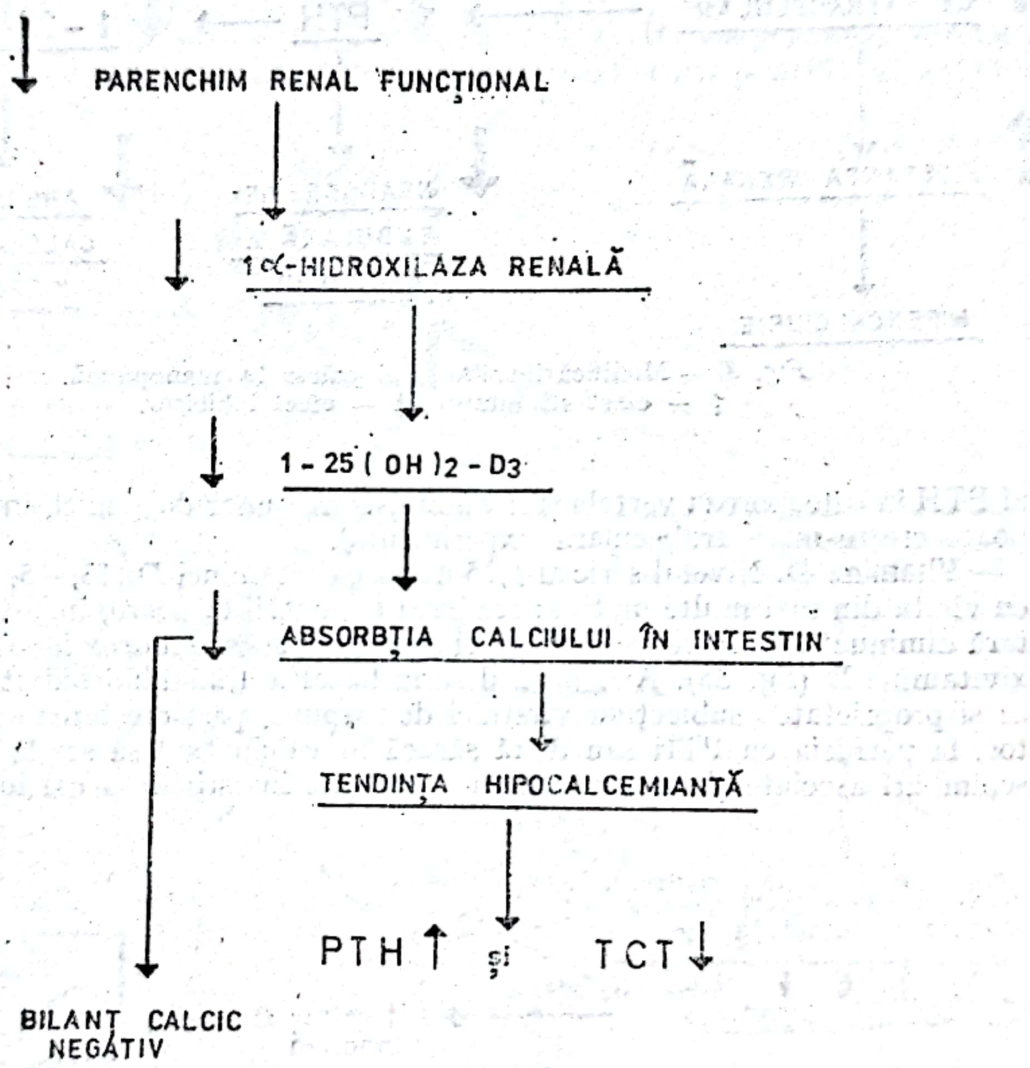


Fig. 36 — Modificările bilanţului calcic la vîrstnici.
↑ — efect stimulator; ↓ — efect inhibitor.

Parathormonul (PTH) (3, 42, 47, 54). Concentraţiile serice ale PTH imunoreactiv şi bioactiv cresc cu vîrsta, creştere care poate avea un rol în dezvoltarea osteoporozei senile sau de tip II. Unele creşteri ale PTH pot fi prin scăderea funcţiei renale şi acumulare de metaboliţi ai PTH. Excesul de PTH în hiperparatiroidismul primar, se asociază cu scăderea masei osoase, fără ca aceasta să fie predominant trabeculară sau să se însoţească de creşterea incidenţei fracturilor vertebrale. Există şi date care susţin efectul terapeutic

Scanned with OKEN Scanner

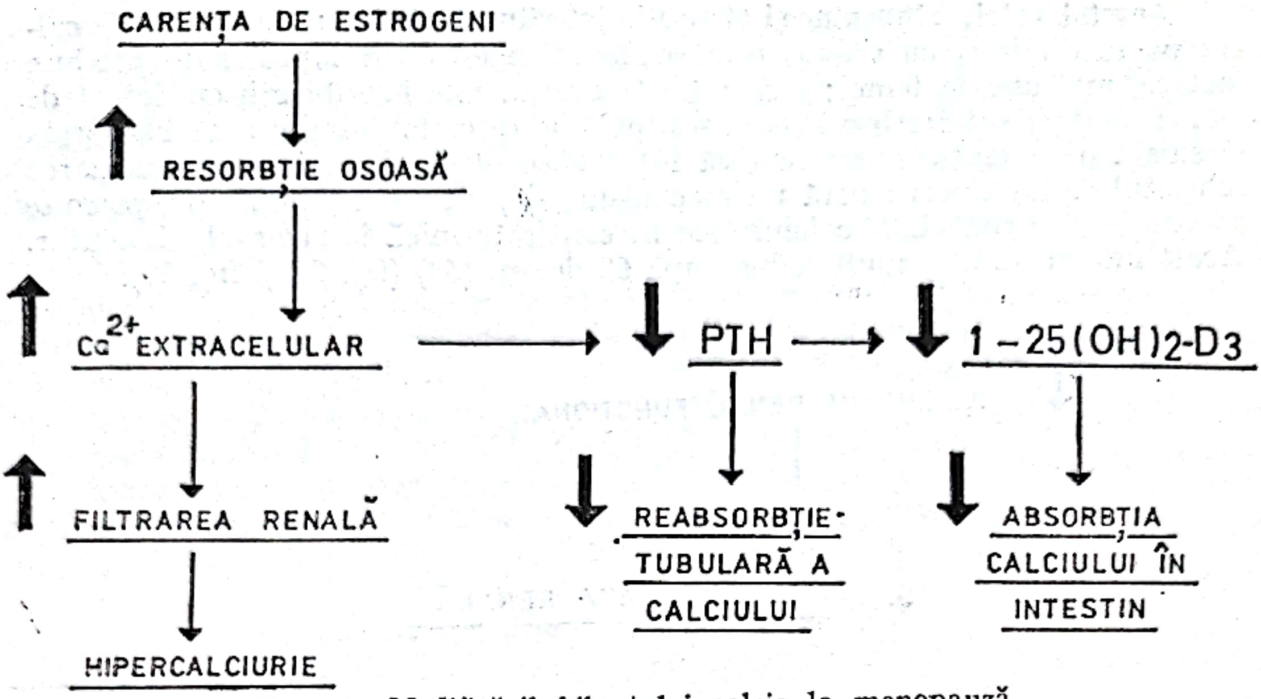


Fig. 37 — Modificările bilanțului calcic la menopauză.
↑ — efect stimulator; ↓ — efect inhibitor.

al PTH în osteoporoza vertebrală: administrarea unor doze mici, intermitent, poate crește masa trabeculară experimental.

Vitamina D. Nivelul seric al 1,25-dihidroxivitaminei D (13, 15, 16) scade cu vîrsta din mai multe motive: scăderea expunerii la soare, ingestia alimentară diminuată, scăderea activității enzimei renale care hidroxilează 25-hidroxivitamina D (fig. 38). Atît nivelul seric bazal a 1,25-dihidroxivitaminei D, ca și proprietatea subiecților vîrstnici de răspuns, prin creșterea acestui factor, la perfuzia cu PTH sau dietă săracă în calciu tind să scadă cu vîrsta, schimbări asociate și cu diminuarea absorbției intestinale a calciului.

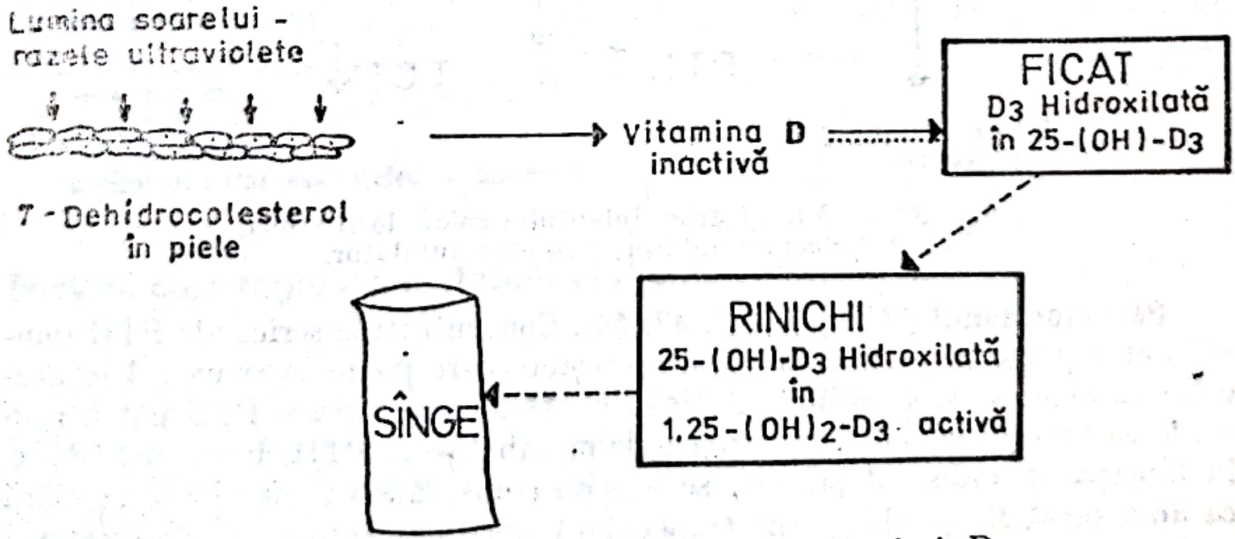


Fig. 38 — Formarea formei active a vitaminei D.

Calcitonina (42, 54, 67) este hormonul produs de celulele C din tiroidă, puternic inhibitor al resorbției osoase, conservator al calciului. S-au raportat numeroase peptide calcitonin-imunoreactive, dar încă nu a fost posibilă dozarea precisă a calcitoninei serice, în afara nivelurilor extrem de mari din carcinomul medular al tiroidei, și nu este sigur dacă determinările imunologice reflectă sau nu activitatea biologică a hormonului (fig. 39).

Secreția de calcitonină este stimulată de creșterea calciului seric în timpul mesei și datorită hormonilor gastrointestinali. Ea întîrzie absorbția calciului, inhibînd funcția unor organe digestive și previne pericolul creșterilor calciului seric și riscul pierderilor renale de calciu. În timpul hipercalcemiei cronice, conservarea calciului devenind nenecesară, chiar periculoasă, celulele

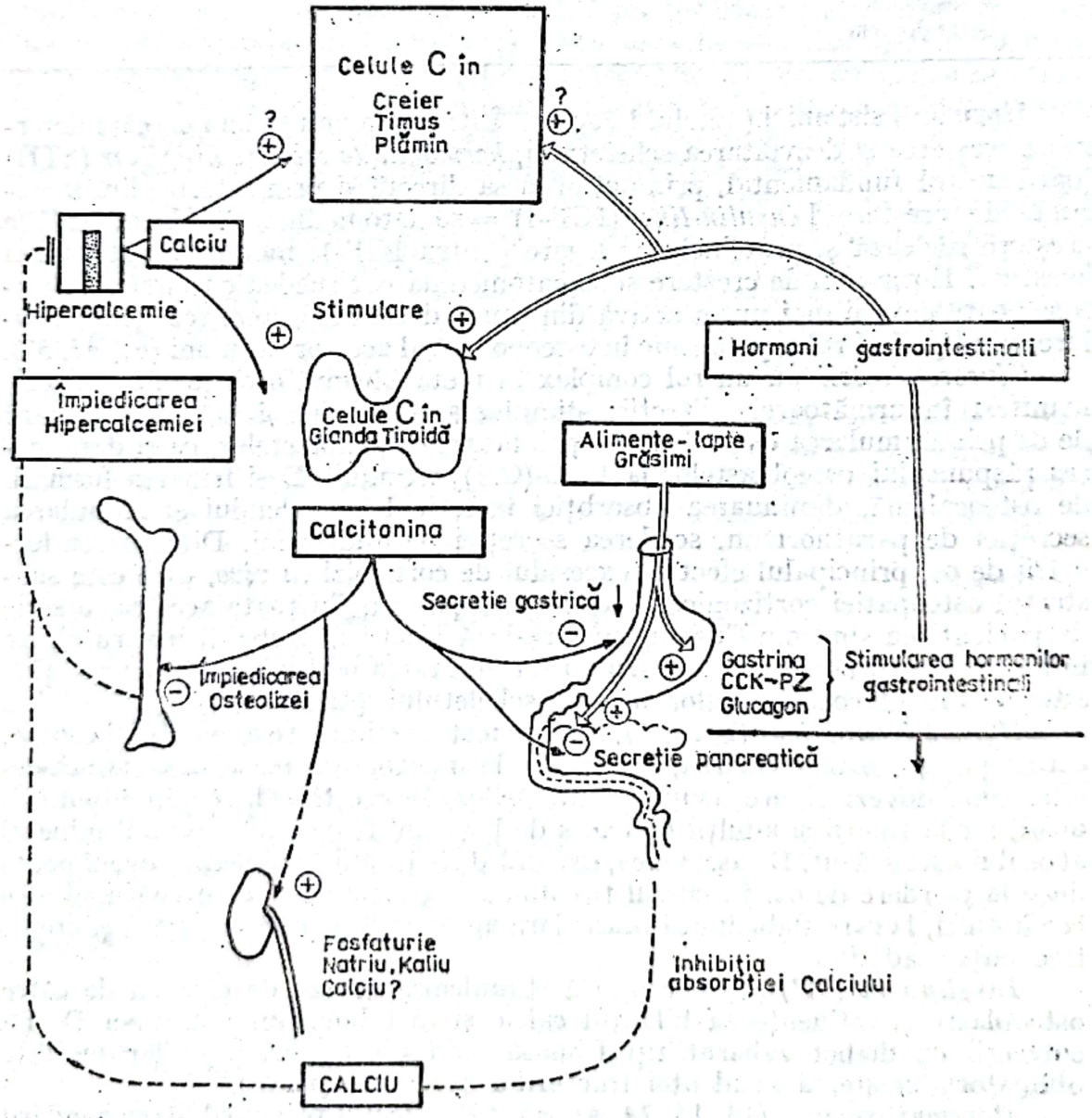


Fig. 39 — Schema distribuției și acțiunii calcitoninei.

C nu vor mai reacționa mult timp la stimulii secretori și organele efectoare scapă de sub acțiunea calcitoninei.

Nivelurile calcitoninei, nestimulate sau ca răspuns la încărcarea cu calciu, sînt mai mici la femei decît la bărbați și scad cu vîrsta, dar diferențele sînt mici între subiecții normali și cei osteoporotici (2, 15, 30, 47).

TABELUL LXVII

Hormonii sistemici care acționează asupra osului

1. Hormonul de creștere hipofizar
Factorul de creștere analog insulinei (IGF-1)
2. Glucocorticoizii
3. Hormonii tiroidieni
4. Insulina
5. Hormonii sexuali
— estrogeni
— androgeni

Hormonii sistemici (tabelul LXVII). Între hormonii sistemici care determină creșterea și dezvoltarea scheletului, *hormonul de creștere hipofizar* (STH) joacă un rol fundamental, prin acțiunea sa directă și prin intermediul factorului de creștere 1 *insulin-like* (IGF-1) = somatomedina C. Hormonul de creștere reglează și proteinele de legare pentru IGF-1, modulînd activitatea acestuia. Hormonul de creștere și somatomedina pot scădea cu vîrsta și insulina poate deveni mai puțin activă din cauza dezvoltării unei rezistențe tisulare, fiind posibil rolul patogenic în osteoporoză al acestor hormoni (41, 42, 57).

Glucocorticoizii au un rol complex în metabolismul osos (3, 32, 44, 65), manifest în următoarele direcții: stimularea resorbției și frînarea formării de os prin stimularea osteoclastelor și inhibarea osteoblastelor, ca și diminuarea răspunsului osteoblastelor la 1, 25-$(OH)_2$-vitamina D și frînarea formării de osteocalcină, diminuarea absorbției intestinale a calciului și stimularea secreției de parathormon, scăderea secreției de androgeni. Diminuarea formării de os, principalul efect al excesului de corticoizi *in vivo*, care este substratul osteopatiei cortizonice, duce la osteoporoză. Cu toate acestea, o serie de pacienți cu sindrom Cushing nu prezintă fracturi, probabil pentru că nu întrunesc și alți factori de risc sau au sensibilitatea mai mică față de reacțiile adverse ale glucocorticoizilor asupra scheletului (41).

Hormonii tiroidieni (2, 20, 47, 57) au efect de stimulare a resorbției osoase, care depășește osteoformarea, conducînd la o scădere a masei osoase scheletice. Sînt dovezi sigure asupra tulburărilor de creștere la copiii hipotiroidieni, iar la tinerii și adulții cu exces de hormoni tiroidieni capitalul mineral al osului este scăzut. De asemenea, excesul de hormoni tiroidieni exogeni poate duce la pierdere de os. În cursul tireotoxicozei, efectele se combină, mai ales la vîrstnici, la care slăbiciunea musculară agravează pierderea osoasă și crește frecvența căderilor.

Insulina (41, 47) s-a dovedit că stimulează sinteza de colagen de către osteoblaste și influențează bilanțul calcic și metabolismul vitaminei D. La subiecții cu diabet zaharat tip I masa osoasă este scăzută, dar nu este obligatorie creșterea incidenței fracturilor prin osteoporoză.

Hormonii sexuali (14, 15, 24, 41, 45, 57). Efectul principal al suspendării estrogenilor și androgenilor este creșterea resorbției osoase, reducerea propor-

Scanned with OKEN Scanner

țională a formării de os și descreșterea masei osoase. Progesteronul este și el implicat în menținerea masei osoase. Cele trei categorii de hormoni sexuali au o acțiune opusă parathormonului și scad calciul seric și urinar la subiecții cu hiperparatiroidism primar. Prolactina influențează metabolismul osos direct sau prin modificarea secreției gonadotrope. Locul și mecanismul acțiunii hormonilor sexuali asupra osului este incomplet cunoscut. Numai în ultimii ani s-au pus în evidență receptori pentru estrogeni în celulele osoase umane (14, 24); pînă la aceste lucrări se considera că estrogenii acționează numai indirect, influențînd sinteza de 1,25-$(OH)_2$-vitamină D_3 de către rinichi, nivelul seric și răspunsul tisular la PTH și calcitonină. La menopauză — momentul întreruperii secreției de estrogeni — sau după ovarectomie (53,55), pierderea masei osoase este mult crescută față de nivelul pierderii osoase de vîrstă, osteoporoza tip I fiind una din suferințele principale ale femeilor în această perioadă. Există unele păreri în legătură cu faptul că, la femei, încărcarea globală cu hormoni sexuali (anii perioadei fertile și sarcinile) este un factor determinant asupra masei osoase la menopauză, pierderea osoasă după menopauză avînd consecințe mai severe la femeile cu menarha tardivă și la nulipare (40). Un factor protector al scheletului este constituit de secreția de androgeni în suprarenală: $\triangle$4-androstendiona — androgen slab — este convertită în testosteron și dihidrotestosteron prin foliculii piloși și în estronă prin țesutul adipos și muscular. Acest proces, de transformare biochimică în estrogeni, ar putea explica raritatea osteoporozei la femeile cu exces ponderal (15, 46). Deși nu există un echivalent al menopauzei la bărbați, hipogonadismul se însoțește de diminuarea masei osoase, scăderea secreției gonadice — primară sau hiperprolactinemică (în unele tumori hipofizare) (21) — fiind asociată cu osteoporoză și fracturi (52).

Factori locali care influențează metabolismul osos. Cercetările privind factorii locali de reglare tisulară, inclusiv la nivelul osului, au cunoscut un avînt mare în ultimii 15 ani, timp în care s-au identificat un număr apreciabil, rolul specific al fiecăruia fiind pe cale de elucidare (tabelul LXVIII).

TABELUL LXVIII

Factorii locali care reglează metabolismul osos

- **Mediatori intracelulari:**
  - — citokine
  - — limfokine
- **Factori locali de creștere:**
  - — factor β de transformare și creștere
  - — factor de creștere epidermic
  - — factor α de transformare și creștere
  - — factor de creștere derivat din plachete
  - — factor de creștere fibroblastic
  - — α_2-HS-glicoproteina
- **Prostaglandine:**
  - — PGE_2
  - — PGI_2
  - — $PGF_{2\alpha}$
- **Factori de activare a osteoclastelor:**
  - — interleukina-1 β
  - — interleukina-1 α
  - — factorul de necroză a tumorilor α și β
  - — interferonul γ

Scanned with OKEN Scanner

continuarea tabelului LXVIII

- Factori de creştere derivaţi din os:
  - IGF-I
  - factorul β de transformare şi creştere
  - factorul de creştere *nontransforming* (β_2-microglobuline)
- Proteine din constituţia osului:
  - osteocalcina
  - osteonectina

Mediatorii intracelulari — citokine şi limfokine — produşi de toate celulele sînt în mod deosebit abundenţi în culturile de os şi de ţesut hematopoietic.

Factorii locali de creştere au fost izolaţi din mediul de cultură a osului şi din extracte de matrice osoasă, putînd fi originari din celulele osoase sau din circulaţie. Aceştia sînt: factorul β de transformare şi creştere, IGF-1, factorul de creştere epidermic, factorul α de transformare şi creştere, factorul de creştere derivat din plachete, factorul de creştere fibroblastic, serumalbumina şi α_2-HS-glicoproteina.

Prostaglandinele (PG) (41, 42, 47, 57). Deoarece PG sînt produse de celule osoase şi hematopoietice şi au un efect puternic asupra formării şi resorbţiei osului, este tentantă ipoteza asupra rolului lor patogenic în osteoporoză.

PGE_2 — metabolitul principal al acidului arahidonic la nivelul osului, produs de celulele din seria osteoblastică, are efect complex: de stimulare a resorbţiei osoase, a producţiei de adenozinmonofosfat (AMP) ciclic, inhibare tranzitorie a osteoclastelor şi creştere a sintezei de colagen.

PGI_2 şi $PGF_{2\alpha}$ au fost, de asemenea, identificate în culturi de celule osoase.

Glucocorticoizii inhibă producţia de PG, iar unele din efectele scheletice ale sistării secreţiei sexuale pot fi mediate prin prostaglandine. Producţia de PGE_2 este scăzută în osul provenit de la şobolani trataţi cu estrogeni şi creşte la cei ooforectomizaţi.

Situaţii clinice şi experimentale în care PG acţionează ca mediatori patologici sînt: pierderea locală de os în boala parodontală şi în artritele inflamatoare, asociată cu creşterea producţiei de PGE_2, hipercalcemia din unele tumori umane şi animale, care răspunde la inhibitori ai sintezei de prostaglandine.

Factorii de activare a osteoclastelor. Factorii de activare a osteoclastelor au fost evidenţiaţi în supernatantul culturilor de limfocite şi monocite umane, stimulate cu mitogene sau antigene. Interleukina-1β, interleukina-1α, factorul de necroză a tumorilor α şi β stimulează resorbţia osoasă, sinteza de colagen, ca şi producţia prostaglandinelor de către os (44, 45).

Există un număr impresionant de interacţiuni sinergice ale interleukinei cu PTH, pentru stimularea resorbţiei osoase, creşterea acţiunii factorilor de creştere epidermic şi de transformare β şi stimularea sintezei de prostaglandine. Spre deosebire de acţiunea de stimulare a resorbţiei osoase a majorităţii citokinelor, interferonul γ este inhibitor al acestui proces ca şi al sintezei de colagen şi de acid dezoxiribonucleic (ADN).

Factorii de creştere derivaţi din os. Un număr mare de factori de creştere au fost identificaţi în extractele de matrice osoasă sau în medii de cultură de celule osoase (44). Se consideră a fi prematur de a le acorda un rol cert patogenic, dar în concentraţii mici au un efect sigur asupra metabolismului osos. Se cunosc trei clase de factori:

— *IGF-1* — identificat şi caracterizat clinic ca peptidă cu greutate moleculară mică, a cărei producţie este stimulată de STH;

Scanned with OKEN Scanner

— *factorul β de transformare și creștere* — mitogen cu greutate moleculară mare, izolat din cuturi de os și extracte de matrice, cu efect complex, de stimulare a creșterii precursorilor osteoblastelor și a răspunsului lor la alți factori de creștere, inhibarea formării osteoclastelor. Prin creșterea producției de prostaglandine pot stimula însă osteoresorbția;

— *factori de creștere nontransforming* — cu greutate moleculară intermediară; una dintre peptide a fost identificată ca β_2-microglobulină — puternic mitogen similar IGF-1.

Proteine din constituția osului. Este posibil în osteoporoză să existe alterări ale proteinelor matricei osoase, îndeosebi ale colagenului tip I (care este dominant la nivelul osului). Osteogeneza imperfectă (anomalie ereditară a colagenului) se asociază cu osteoporoză și fracturi. În osteoporozele infantile, cu intoleranță la proteine, lizinurie (4) și homocistinurie, masa scheletică scăzută se însoțește, de asemenea, de fracturi.

Între proteinele necolagene, *osteocalcina*, sintetizată de osteoblaste, formează 25% din matricea osului și este considerată markerul principal al formării de os. Are greutate moleculară mică, 6 000, și este formată dintr-un lanț de 49 de aminoacizi cu trei resturi de acid gamma-carboxiglutamic, dependent de vitamina K și cu afinitate marcată pentru calciu, proprietate răspunzătoare de legarea hidroxiapatitei. Este sintetizată *in vitro* de celule osoase umane, celule de sarcom osteogenic de șobolan, sub dependența 1,25-$(OH)_2$-vitaminei D. Rolul său în reglarea locală a metabolismului osos este complex, avînd și proprietăți chemotactice cu monocitele și unele celule canceroase, și există cercetări care o arată factor inițiator al resorbției osoase (40, 43). Nivelul seric normal al osteocalcinei este de $7 \pm 0{,}6$ ng/ml.

Fosfoproteina *(osteonectina)*, prezentă și în trombocite (40, 58), are capacitate de legare a colagenului și calciului, cu rol posibil de factor reglator al mineralizării osoase. Nivelul său seric normal este de 100—300 ng/ml.

Alți factori potențial patogeni în osteoporoză:

Hematopoietici. Nu există date sigure asupra faptului că celulele din măduva hematopoietică sînt legate strîns cu sediile de resorbție în osteoporoză, măduva osteoporotică prezentînd adesea transformare grasă.

Alte celule care pot media resorbția endostală sînt mastocitele, heparina și alți produși ai acestor celule fiind implicați în osteoporoză (41, 57). *In vitro*, heparina accentuează resorbția și inhibă multiplicarea celulelor osoase și sinteza de colagen, legînd un număr mare de factori de creștere, în mod deosebit factorul de creștere fibroblastic (tabelul LXIX).

TABELUL LXIX

Alți factori potențial patogeni în osteoporoză

1. Hematopoietici	— heparina
	— factorul de creștere fibroblastic
2. Nutriționali	— calciu, sare, fosfor, proteine
	— vitaminele A și C
3. Stilul de viață	— activitatea fizică
	— fumatul
	— alcoolul
	— cofeina

Nutriționali:

— Ingestia de *calciu*, care corelează cu nivelul masei osoase de vîrf și cu modificările acesteia, ca și scăderea absorbției intestinale sînt implicate în

Scanned with OKEN Scanner

pierderea osoasă de vîrstă şi postmenopauză (41, 54). Recent s-au raportat observaţii cu privire la faptul că ingestia crescută de *sare* în alimentaţie creşte calciuria şi valorile indicilor de resorbţie osoasă (hidroxiprolina urinară) şi de formare a osului (osteonectina serică) (27), regimul hipersodat putînd fi considerat factor de risc pentru osteoporoză.

— *Fosforul* are efect complex asupra metabolismului osos; deficienţa de fosfat se asociază cu afectarea creşterii osoase, iar administrarea de fosfat stimulează creşterea osoasă *in vivo* şi *in vitro*. Ingestii extrem de mari de fosfat au un efect advers asupra scheletului, probabil prin hiperparatiroidism secundar, fapt demonstrat experimental, dar probabil neînsemnat în patogenia bolii metabolice osoase, afară de cea din insuficienţa renală cronică.

— *Proteinele*. Deficienţele proteice severe pot afecta scheletul, la fel ca şi creşterea sistemică, dar excesul de proteine poate fi, de asemenea, nefolositor scheletului, determinînd creşterea calciului urinar şi o balanţă calcică negativă.

— *Vitaminele A şi C*. Excesul de vitamină A şi deficitul de vitamină C afectează scheletul numai cînd sînt marcate, modificările mici ale acestor vitamine fiind mai puţin implicate în nivelul masei osoase sau în frecvenţa osteoporozei.

Stilul de viaţă. În menţinerea masei osoase normale, ca şi în creşterea frecvenţei osteoporozei se discută şi importanţa stilului de viaţă, respectiv efectele negative ale sedentarismului, fumatului, ingestiei de alcool şi cofeină în exces.

— *Activitatea fizică* (7, 8, 15, 41, 47). Este greu de cuantificat importanţa activităţii fizice ca determinant al masei osoase, dar solicitările mecanice ale oaselor prin exerciţiu muscular sînt esenţiale pentru osteoformare. Este vorba de antrenarea unor curenţi piezoelectrici la nivelul structurilor osoase extracelulare (fibre colagene, cristale) şi intracelulare (structuri membranare), a căror energie este utilizată pentru operaţiile metabolice ale osteoblastelor, care duc la formare de os.

Greutatea corporală şi contracţia musculară (47, 50) stimulează funcţia osteoblastelor, masa musculară şi masa osoasă fiind legate direct.

Femeile cu anorexie-amenoree, care sînt mai active fizic, au schelet mai dens decît cele sedentare (49).

Studiile prospective recente (7) la femei postmenopauză au arătat că grupul experimental cu program de exerciţii fizice cîştigă masă osoasă, iar grupul care nu face exerciţii pierde os.

Imobilizarea totală sau parţială a corpului antrenează o pierdere osoasă rapidă, conducînd la osteoporoză de imobilizare (47).

— *Fumatul*. Există o impresie clinică în legătură cu faptul că la femeile care fumează sînt mai frecvente manifestările osteoporozei; multe din femeile care fumează sînt mai subţiri, fac exerciţiu fizic mai puţin, au menopauze precoce (fumatul poate scădea nivelul estrogenilor).

— *Alcoolul*, ingerat în cantitate moderată spre mare, se asociază cu scăderea masei osoase, atît prin efect toxic direct asupra osteoblastelor (12), cît şi prin deficienţele nutriţionale care rezultă din ingestia crescută de calorii „goale" (43).

— *Cofeina*. La marii băutori de cafea s-a observat scăderea masei osoase, bilanţul calcic fiind negativ, pentru că excreţia urinară este crescută.

În afara acestor numeroşi factori locali şi sistemici, de o importanţă covîrşitoare este *genotipul;* este bine stabilit faptul că masa osoasă de plecare

Scanned with OKEN Scanner

va avea un rol deosebit în dezvoltarea și expresia clinică a osteoporozei. Astfel, osteoporoza este mai rară la negri de ambele sexe, decît la albi și asiatici, pentru că masa osoasă a subiecților de rasă neagră este mai mare, în aceleași condiții fiziologice (15, 20, 47) (fig. 40).

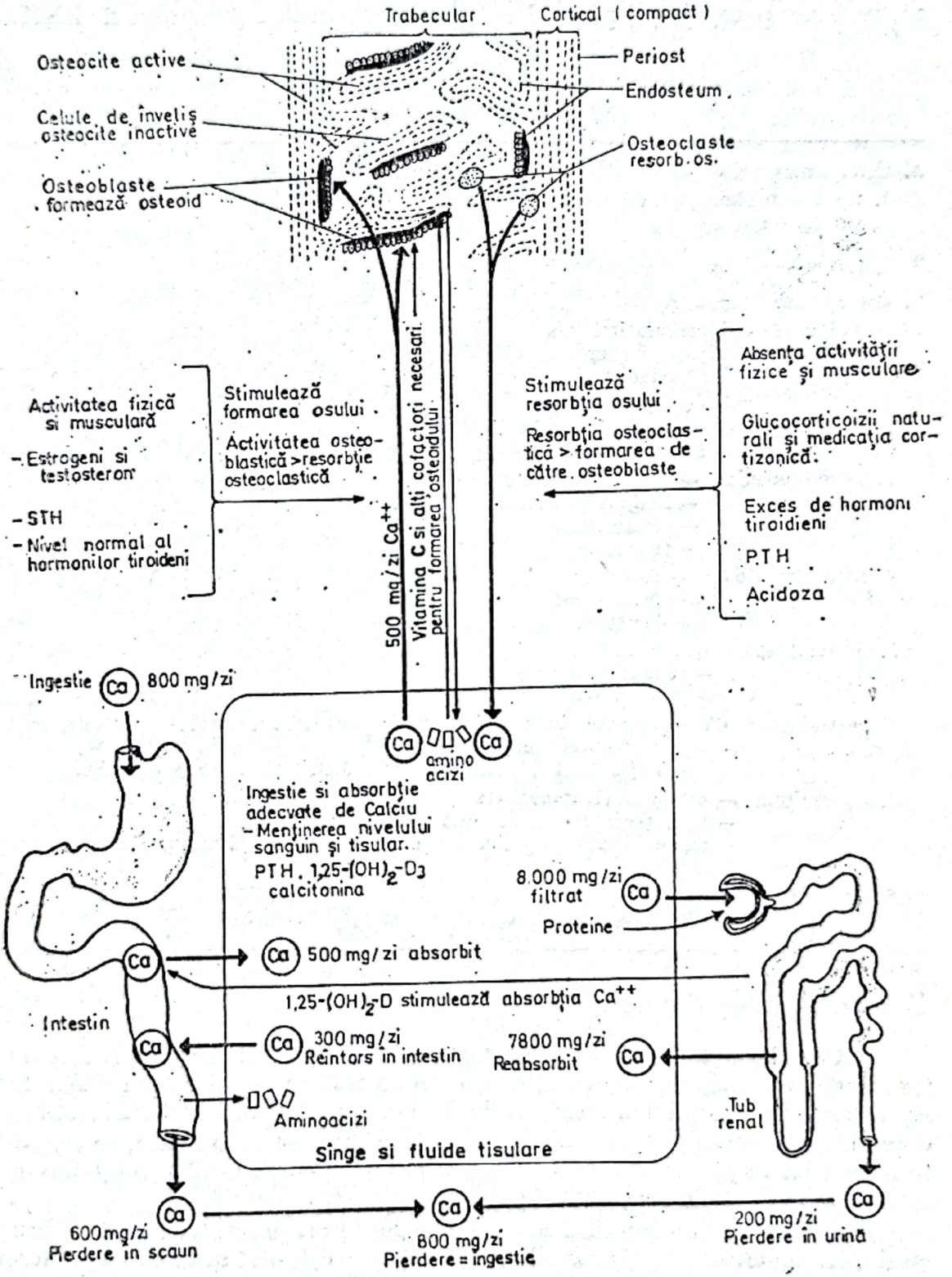


Fig. 40 — Dinamica homeostaziei osoase (după *Clinical Sympozia* CIBA-GEIGY, 1987, 39, 1).

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea şi descrierea clinică a osteoporozei

Orice clasificare a osteoporozei poate fi arbitrară, dar interesul ei (22, 42) rezidă în modul în care ajută diagnosticul diferenţial, pe baza diferitelor mecanisme patogenice, prevenirea şi tratamentul bolii (tabelul LXX).

TABELUL LXX

Clasificarea osteoporozei

A. Osteoporoza primară
   1. tip I — postmenopauză
   2. tip II — senilă
   3. idiopatică
   4. juvenilă

B. Osteoporoza secundară
   1. endocrină — hiperparatiroidism
      — hipertiroidism
      — hipogonadism
      — sindrom Cushing
   2. nutriţională — scorbut
      — diverse: deficit proteic, exces de vitamine A şi D
   3. hematopoietică — mielom multiplu
      — limfom şi leucemie
      — mastocitoză
      — talasemie
   4. medicamentoasă — corticoizi
      — metotrexat
      — heparină
   5. de imobilizare — paraplegie
      — repaus prelungit
      — zboruri spaţiale
   6. gastrointestinală — anomalii induse chirurgical: gastrectomie totală şi parţială, *by-pass* jejunoileal, rezecţii ileale
      — boală Crohn, boală Whipple, deficit de lactază intestinală
   7. congenitală — osteogeneză imperfectă
      — homocistinurie şi lizinurie
      — anomalii ale ţesutului conjunctiv: sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos
   8. diverse: — alcoolism
      — boli hepatice, renale, diabet, pancreatită cronică

Osteoporozele primare

1. **Osteoporoza tip I — postmenopauză.** Clinic este cea mai frecventă formă de osteoporoză, asociată îndeosebi cu fracturi vertebrale de zdrobire. Aprecierea incidenţei bolii este dificilă, pentru că multe fracturi rămîn nediagnosticate. Manifestarea clinică a bolii — apariţia fracturilor — se găseşte în special în primii 10 — 15 ani după menopauză şi, dacă menopauza este indusă chirurgical, osteoporoza apare mai devreme (23, 42, 69).

Episodul acut de fractură se însoţeşte de dureri puternice instalate brusc, cu durata de cîteva săptămîni, după care dispar complet sau rămîne o durere persistentă. Se produce o deformare progresivă, cu scăderea înălţimii, cifoză

Scanned with OKEN Scanner

dorsală, abdomen protuberant, coastele atingînd în final creasta iliacă, disconfort constant.

Pe lîngă fracturile vertebrale, există o creştere marcată a incidenţei fracturilor Pouteau-Colles, legate şi acestea de pierderea de os trabecular — predominant la radiusul distal, ca şi la vertebre. Există, de asemenea, şi fracturi ale humerusului proximal, pelvine, ale colului femural.

Termenul de osteoporoză postmenopauză se foloseşte pentru definirea acestui sindrom, pentru că 85% din cazuri sînt femei (42, 47, 52); încetarea funcţiei gonadice, oricînd şi la oricine are loc (femeie sau bărbat), declanşează pierderea de os trabecular, iniţial accelerată (în primii 5—7 ani), însoţită de fracturi.

Evoluţia osteoporozei de tip I este foarte variabilă: pot surveni tasări vertebrale asimptomatice, separate de ani, sau fracturile şi deformările se produc la intervale mici, la traume minore şi chiar în absenţa lor.

2. **Osteoporoza tip II — senilă** (39, 41). Acest tip de osteoporoză apare la bărbaţi şi femei de peste 70 de ani şi se manifestă mai ales prin fracturi de şold şi de vertebre, dar pot coexista şi fracturi la humerusul proximal, tibia proximală, pelvis etc. Pierderea osoasă trabeculară şi corticală este proporţională, lentă şi similară la cele două sexe, dar la femeile vîrstnice rata fracturilor de şold este de două ori mai mare, avînd în vedere şi efectele reziduale ale pierderii osoase accelerate de postmenopauză.

Fractura de şold (de col femural sau intertrohanteriană) este asociată cu mortalitate importantă, care rezultă mai ales din complicaţiile postoperatorii. În multe serii, în primele trei luni după fractura de şold, 15—20% din pacienţi au decedat (20); mulţi subiecţi vîrstnici nu se mai pot întoarce la nivelul anterior de activitate după fractura de şold.

Tratamentul chirurgical actual, precoce, a redus mult din morbiditatea şi mortalitatea fracturii de şold.

3. **Osteoporoza idiopatică.** În afara formelor secundare de osteoporoză, la femei premenopauză şi la bărbaţi sub 60 de ani, poate să existe diminuarea masei osoase şi fracturi vertebrale sau periferice (41, 51), fără o cauză precipitantă aparentă. La unii subiecţi pierderea osoasă este progresivă, severă, cu consecinţe de asemenea grave; la alţii, anomalia se autolimitează.

4. **Osteoporoza juvenilă.** Pierderea de masă osoasă cu fracturi la diferite niveluri poate surveni la copii înainte sau la debutul pubertăţii (41, 43) printr-un mecanism patogenic necunoscut. Boala are de obicei tendinţa la autolimitare şi, cu progresiunea pubertăţii, masa osoasă şi forţa de susţinere a scheletului revin gradat la normal.

Osteoporozele secundare

1. **Osteoporoza endocrină** (9, 21, 42, 49, 64):

— *Hiperparatiroidismul.* Prezentarea clasică a hiperparatiroidismului primar, de către Charles Martell acum 60 de ani, ca o boală severă generalizată la nivelul scheletului axial şi periferic, nu se mai întîlneşte în zilele noastre, dar pacienţii cu hiperparatiroidism prezintă diminuarea masei osoase, modul de manifestare depinzînd de vîrstă şi de severitatea bolii. Astfel, la tineri, cu formare rapidă de os, este posibilă compensarea creşterii resorb-

Scanned with OKEN Scanner

ţiei osoase; la femei, la menopauză, hiperparatiroidismul este frecvent şi poate agrava pierderea osoasă legată de vîrstă şi de menopauză, deja prezente.

— *Hipertiroidismul.* Hormonii tiroidieni stimulează resorbţia osoasă şi creşterea *turnover*-ului osos, efectul lor fiind mai important la indivizii vîrstnici, la care există deja pierdere osoasă. Efectul hormonilor este direct asupra osului, dar şi indirect: catabolic pe muşchi.

— *Hipotiroidismul* nu se asociază de obicei cu pierdere de os, dar la indivizii atireotici s-a găsit diminuarea masei osoase, probabil prin deficit de calcitonină.

— *Hipogonadismul.* În afară de osteoporoza de menopauză şi de vîrstă, care în mare parte se datoresc descreşterii funcţiei gonadice, există osteoporoză la pacienţii cu alte forme de hipogonadism. Boala se manifestă clinic mai ales la femei hipogonadice, de exemplu la cele cu sindrom Turner şi cu alte forme de insuficienţă ovariană precoce. Amenoreea, asociată cu anorexie nervoasă, se însoţeşte şi ea de osteoporoză, care poate avea şi o componentă nutriţională sau prin exerciţiu fizic intens. Mecanisme asemănătoare există în amenoreea atletică.

La pacienţii cu prolactinom, descreşterea moderată a masei osoase se corelează cu descreşterea producţiei de hormoni gonadici sau direct cu anomalia hipofizară.

— *Sindromul Cushing.* Efectul excesului de glucocorticoizi asupra metabolismului osos este complex şi incomplet elucidat. În sindromul Cushing, osteoporoza este frecventă şi poate fi elementul dominant al suferinţei clinice, mai ales la copii, la care în afară de aceasta, se opreşte creşterea. Excesul de corticoizi determină diminuarea absorbţiei calciului în intestin, scăderea replicării precursorilor osteoblastelor şi modificarea sintezei de prostaglandine la nivelul osului. De asemenea, este posibilă creşterea frecvenţei necrozelor aseptice, în special la nivelul capului femural.

2. **Osteoporoza nutriţională.** Este o formă rară de osteoporoză secundară, specifică unor deficite nutriţionale (1, 41) ca:

— *Scorbutul.* Deficienţa de vitamină C a fost o cauză de osteoporoză, astăzi limitîndu-se numai în unele părţi ale lumii. Acidul ascorbic este un cofactor important al hidroxilării prolinei şi lizinei, esenţiale pentru formarea moleculei de colagen. Leziunile vasculare asociate scorbutului pot juca şi ele un rol în pierderea de os.

— *Alte deficite nutriţionale.* Experimental, a putut fi indusă osteoporoza la animale cu dietă bogată în fosfor şi săracă în calciu sau cu deficit marcat ori exces de proteine, ca şi exces de vitamine A şi D, aceşti factori avînd însă un rol secundar în osteoporoza umană.

3. **Osteoporoza hematopoietică:** — *Mielomul multiplu.* La pacienţii cu mielom multiplu (9, 18) există focare litice datorită maselor celulare mielomatoase, dar există şi o pierdere generalizată de os, care mimează osteoporoza primară, mai ales în scheletul axial. La aceşti bolnavi, celulele mielomatoase proliferează difuz şi produc factori activatori ai osteoclastelor şi interleukină-1.

— *Limfoame şi leucemii.* Un număr mare de limfoame şi leucemii se asociază cu osteoliză şi hipercalcemie; osteoporoza poate chiar să preceadă în timp anomalia hematologică. Factori de activare ai osteoclastelor pot fi la baza acestor leziuni (43, 54).

Scanned with OKEN Scanner

— *Mastocitoza*. Această anomalie se poate însoți de osteoporoză generalizată, ca rezultat al acțiunii de sinteză a heparinei în exces, produs al mastocitelor, care la rîndul ei crește sinteza de parathormon și stimulează osteoresorbția (30, 42, 45).

— *Talasemia*. La bolnavii cu măduvă hiperplazică, asociată cu *turnover* rapid al eritrocitelor, se produce o scădere a masei osoase, iar tratamentul hiperplaziei celulelor roșii prin transfuzii produce refacerea masei osoase (9, 20).

4. **Osteoporoza medicamentoasă.** Fără a se cunoaște complet mecanismele de producere, se știe că în cursul tratamentului prelungit cu corticoizi, metotrexat și alte citostatice, anticonvulsivante poate apărea osteoporoza iatrogenă (2, 44, 53, 65). Mai bine precizată este acțiunea glucocorticoizilor, de stimulare a resorbției și de frînare a formării de os prin stimularea osteoclastelor și inhibarea osteoblastelor, ca și frînarea absorbției intestinale a calciului. Metotrexatul induce hipercalcemie și are efect citotoxic pe osteoblaste și osteoclaste; fenitoina alterează absorbția calciului.

Așa cum am mai menționat, administrarea prelungită de heparină se poate asocia cu osteoporoză.

5. **Osteoporoza de imobilizare.** În timpul repausului prelungit la pat, determinat de diferite boli, de exemplu paraplegii, fracturi, ca și în timpul zborurilor spațiale (în condiții de imponderabilitate, cu sistarea acțiunii musculare antigravitaționale) se produce un bilanț calcic negativ, cu consecințe nefavorabile asupra densității osoase. Cu excepția bolnavilor vîrstnici, la care acestea sînt durabile, la tineri — odată cu revenirea la activitatea normală — este posibilă recuperarea capitalului calcic pierdut (7, 8).

6. **Osteoporoza gastrointestinală.** Acest tip de osteoporoză secundară este foarte greu de diferențiat de osteomalacie (63) și de aceea unii autori preferă denumirea de „osteopatie gastrointestinală". Patogenia ei include anomalii ale homeostaziei fosfocalcice, ca și deficiența de absorbție și metabolism a vitaminei D. Se întîlnește în stările consecutive unor intervenții chirurgicale, ca gastrectomia totală și parțială, *by-pass* jejunoileal, rezecții ileale, precum și în bolile Crohn, Whipple, deficit de lactază.

7. **Afecțiuni congenitale.** O serie de afecțiuni congenitale, cu alterare generală a țesutului conjunctiv, ca sindromul Marfan sau Ehlers-Danlos, prezintă anomalii ale tendoanelor și ligamentelor, ca și diminuarea masei și rezistenței osului, cu posibile fracturi (9, 20, 41, 50).

— *Osteogenezis imperfecta* reprezintă un grup de afecțiuni congenitale, cu anomalii ale colagenului, cu creșterea predispoziției la fracturi, care pot surveni chiar *in utero*. Formele medii se manifestă prin fracturi înainte de pubertate și după menopauză, unele cazuri de osteogeneză juvenilă sau postmenopauză fiind datorate osteogenezei imperfecte.

— *Homocistinuria și lizinuria* sînt afecțiuni congenitale, determinate de deficite enzimatice. La subiecții cu deficit de cistationsintetază există homocistinurie și clinic apar anomalii oculare și cardiovasculare, similare celor din sindromul Marfan, în plus osteoporoză severă generalizată. Multe

Scanned with OKEN Scanner

din modificări pot fi prevenite prin dietă adecvată, începută cît se poate de devreme. Unele osteoporoze infantile apar prin intoleranță proteică cu lizinurie; și în aceste cazuri tratamentul dietetic este capabil să corecteze parțial anomalia (4).

8. **Forme diverse de osteoporoze secundare:**

— *Alcoolismul.* La alcoolici (12, 15) există o diminuare marcată a masei osoase, dar mecanismul osteoporozei asociate alcoolismului nu este pe deplin elucidat. Acțiunea etanolului se exercită direct asupra osului inhibînd osteoblastele, probabil prin alterarea fluidității membranelor celulare (fapt dovedit experimental), dar produce și o scădere a funcției gonadice, care accentuează resorbția osoasă. Se adaugă și afectarea metabolismului vitaminei D și deficitele nutriționale generale.

— *Bolile hepatice.* La bolnavii cu ciroză biliară primitivă și hepatită cronică activă poate apărea osteoporoză prin mecanisme complexe, numai parțial lămurite (13, 42). Se incriminează rolul unor substanțe toxice asociate colestazei, care reduc funcția osteoblastică; eventuala terapie cortizonică îndelungată complică tabloul. În hepatopatia alcoolică sînt implicate elemente menționate anterior la acțiunea alcoolului asupra osului.

— *Boala renală.* În timpul insuficienței renale cronice suferința osoasă îmbracă mai ales tabloul osteodistrofiei-osteomalaciei, osteoporoza fiind dificil de caracterizat. În acidoza tubulară renală și în hipercalciuria idiopatică, pierderea de calciu determină scăderea masei osoase, în aceste anomalii survenind frecvent și calculi. Tratamentul cu diuretice tiazidice poate avea efect favorabil în aceste două împrejurări.

— *Diabetul.* Răspunsul metabolic al osului la diabetici este heterogen. Diabetul de tip I, în general, evoluează cu pierdere de capital osos și masa osoasă de vîrf este diminuată față de normal prin carența de insulină, hormon cu efect trofic asupra scheletului, prezentat mai sus. Există, de asemenea, diminuarea absorbției calciului și o reglare anormală a vitaminei D.

În literatură există discordanțe în privința afectării masei osoase în diabetul de tip II; la diabeticii obezi de tip II efectul pozitiv al supragreutății asupra masei osoase poate contracara anomaliile care ar rezulta din secreția sau răspunsul defectuos la insulină.

— *Bolile pancreasului.* Osteopatia din pancreatitele cronice, pancreatectomie, operațiile de *by-pass* biliopancreatic, are la bază mecanisme complexe, în parte comune cu afecțiunile gastrointestinale și hepatice.

Examene paraclinice

Pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al osteoporozei și în special pentru ca aceasta să fie recunoscută cît mai devreme, pe lîngă examenul clinic complet, cu o anamneză detaliată, sînt necesare o serie de examene paraclinice; dintre acestea, tehnicile neinvazive de măsurare a masei osoase sînt în mod deosebit utile pentru evaluarea precoce a pierderilor, înainte de apariția fracturilor, și prin aceasta permit selecționarea cazurilor susceptibile de măsuri preventive terapeutice (tabelul LXXI).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXXI

Tehnici neinvazive de măsurare a masei osoase

— Radiografia
— Radiogrammetria
— Absorbţiometria monofotonică
— Absorţiometria bifotonică
— Tomografia computerizată cantitativă
— Analiza de activare neutronică

Exmenul radiologic este cel mai puţin fidel şi sensibil, datorită numărului mare de factori care influenţează rezultatul: volumul corporal, constantele de expunere şi tehnica de developare a filmului, poziţia pacientului; dă informaţii numai dacă există o pierdere de minimum 30% din masa osoasă, deci cînd osteoporoza este la pragul fracturar (17, 25, 26, 56).

Radiogrammetria măsoară grosimea corticalei osoase de fiecare parte a cavităţii medulare — în general la diafiza celui de al 2-lea metacarpian, pe radiografia de mînă. Este o metodă puţin sensibilă, nu exprimă decît dimensiunea corticalei, nu dă informaţii asupra osului trabecular (17, 25).

Absorbţiometria monofotonică măsoară conţinutul mineral al osului cortical al radiusului, la nivelul antebraţului, cu ajutorul unei surse de energie cu un singur nivel de fotoni — ^{125}Iod (22, 33, 48, 62).

Absorbţiometria bifotonică foloseşte ca sursă de energie ^{153}Gadolinium, care emite fotoni cu două niveluri de energie şi face posibilă explorarea densităţii osoase la vertebre, şold, extremităţi (11, 17, 53, 59, 68).

Tomografia computerizată cantitativă prezintă avantaje faţă de tehnicile de absorbţiometrie, datorită capacităţii de localizare anatomică precisă — în trei dimensiuni — a locului de măsurare, putînd fi analizate separat compartimentul trabecular şi cel cortical (18, 31, 37, 61).

Analiza de activare neutronică permite măsurarea calciului corporal sau regional; este o metodă precisă, dar în prezent accesibilă numai în anumite centre de cercetare (42).

La ora actuală se consideră drept cele mai utile pentru evaluarea masei osoase absorbţiometria bifotonică şi tomografia computerizată cantitativă, dar se subliniază că aceste investigaţii au un cost ridicat, chiar pentru societăţile dezvoltate, unde folosirea lor este mai răspîndită.

Biopsia osoasă este o metodă importantă în diagnosticul osteoporozei permiţînd cuantificarea prin histomorfometrie a deficitului de masă osoasă şi eliminarea unor diagnostice ca: osteomalacia (prezenţă excesivă de substanţă osteoidă nemineralizată), hiperparatiroidismul primar sau secundar (existenţa a numeroase lacune de resorbţie), cancere primare sau secundare ale osului (prezenţa de celule neoplazice) (15, 28, 60).

Administrarea orală a tetraciclinei, care joacă rol de *marker* fluorescent pentru măsurarea formării de os, face ca biopsia osoasă să fie utilă şi în aprecierea remodelării scheletice. Analiza histomorfometrică a osului recol-

Scanned with OKEN Scanner

tat prin biopsie transiliacă are și avantajul studiului kineticii osoase, cu evidențierea heterogenității histologice din osteoporoză.

Sigur că, fiind o metodă sîngerîndă, biopsia osoasă nu are o aplicare largă în diagnosticul curent al osteoporozei.

Pentru **diagnosticul diferențial** al osteoporozelor (tabelul LXXII) sînt utile o serie de analize biochimice simple (15, 42, 50).

TABELUL LXXII

Diagnosticul diferențial al osteopatiilor metabolice

Diagnostic diferențial		Osteoporoză	Osteomalacie	Osteită fibroasă generalizată		
				hiperparatiroidism primar	hiperparatiroidism secundar	
					intestinal	renal
Date de laborator						
în ser:	Calciu	→	↓→	↓	↓	↓→
	Fosfor	→	↓→	↓→	↓→	↑
	Fosfatază alcalină	→↑	↑	↑→	↑	↑
	PTH	→	↑→	↑	↑	↑
în urină:	Calciu	→(↑)	↓→	↑→	↓	↑→
	Fosfor	→	→	→	↓→	↓→
	Hidroxiprolină	→	↑	↑	↑	↑

Parametrii echilibrului fosfocalcic. În osteoporoză, calciul și fosforul seric sînt normale, contrar altor afecțiuni osoase demineralizante. În hiperparatiroidism, calciul seric este crescut și fosforul scăzut. În osteomalacie există hipocalcemie și hiperfosforemie; în mielomul multiplu și carcinomatoză, calcemia și fosforemia pot fi crescute.

Testele de resorbție osoasă. Calciuria este variabilă, dar în general este crescută, peste 300 mg/24 de ore. Eliminarea de calciu *à jeun*, raportată la 100 ml filtrat glomerular, este superioară la 0,15.

Fosfaturia poate fi, de asemenea, crescută, traducînd o fugă anormală a fosforului. Ea se poate exprima prin *clearance*-ul fosfatului (peste 16 ml/min) și prin reabsorbția tubulară de fosfat (RTP).

$$RTP = 1 - \frac{\text{fosfaturie} \times \text{creatininemie}}{\text{creatininurie} \times \text{fosforemie}} < 82\%$$

normal: 82—92%

Hidroxiprolina urinară, în mod normal sub 25 mg/24 de ore, poate fi crescută, nu obligatoriu.

Testele de osteogeneză. Osteogeneza, dependentă de osteoblaste, se reflectă prin activitatea fosfatazelor alcaline. Valoarea acestora este totdeauna

normală în osteoporoză, dar este crescută în osteomalacie și în hiperparatiroidism. Valorile sînt inconstant crescute în afecțiunile neoplazice și în mielom.

Alte investigații de laborator. Determinarea prin tehnici radioimunologice a osteocalcinei (sBGP) aduce informații mai precise asupra *turnover*-ului osos la subiecții cu o varietate de boli osoase, inclusiv osteoporoza. BGP este un *marker* biochimic, care are valoare predictivă în cercetările asupra osteoporozei.

Analize specifice Mielomul multiplu se caracterizează prin anomalii biologice caracteristice: VSH crescută, paraproteine decelabile în sînge și urină, plasmocitoză medulară. În hiperparatiroidism există un nivel crescut al parathormonului, iar în osteomalacie — nivel scăzut al 1,25-dihdroxicolecalciferolului în ser.

Aceste dozări interesante nu sînt indispensabile pentru diagnosticul diferențial al osteoporozei în raport cu alte boli osoase. În fapt, caracteristica biologică a osteoporozei, față de bolile demineralizante, este aceea că nu prezintă anomalii biologice.

Bibliografie

1. ALOIA J.F., VASVANI A. — J. Lab. Clin. Med., 1985, 106, 630—637.
2. BRUCKHARDT P. — Méd Hyg. (Genève), 1985, 43, 1 623, 2 732—2 736.
3. BRUCKHARDT P. — Méd. Hyg. (Genève), 1987, 45, 1 713, 2 281—2 284.
4. CARPENTER T.O., LAVY H.L., HOLTROP M.E. — New Engl. J. Med., 1985, 312, 5, 290—294.
5. CHESNUT CH.H., KRIBBS P.J. — J. Prosth. Dent., 1982, 48, 1, 4—7.
6. CHRISTIANSEN O. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 1 625, 2 897—2 898.
7. COOPER C. — Br. Med. J., 1987, 7 678, 286—287.
8. COOPER C., BARKER D.J.P. — Br. Med. J., 1988, 6 661, 1 443—1 446.
9. COURVOISIER R. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 1 627, 3 091—3 095.
10. CUMMINGS S.R., BEACK D. — Ann. Intern. Med., 1986, 104, 817—823.
11. DELMAS P.D., DUBOEF F. — Sem. Hôp (Paris), 1988, 64, 24, 1 595—1 600.
12. DIAMOND T., STIEL D. — Am. J. Med., 1989, 86, 282—286.
13. DONOVAN E.W. — Essentials of pathophysiology, p. 288—292, Macmillan Company, New York, 1985.
14. ERIKSEN E.F., BERG N.Y. — J. Bone Miner. Res., 1987, 2, (supl. 1).
15. FRANCHIMONT P. — Rev. Méd. Liège, 1982, 17, 573—585.
16. FRANCIS R.M. — New Engl. J. Med., 1987, 316, 4, 216—217.
17. HALL F.M., DAVIS M.A. — New Engl. J. Med., 1987, 316, 4, 212—214.
18. HANGE M.D., COOPER K.L., LITIN S.C. — Mayo Clin. Proc., 1988, 63, 8, 806—813.
19. HORN J. — Therapie der chronischen Pankreatitis, p. 51—56, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1985.
20. ISAIA G.C. — Min Med., 1988, 79, 327—342.
21. JACKSON J.A., KLEEREKOPER M. — Ann. Intern. Med., 1986, 106, 543—545.
22. KAPLAN G. — Sem. Hôp (Paris), 1988, 36—37, 2 409—2 411.
23. KLEEREKOPER M. — A discussion on the diagnosis and treatment of osteoporosis, Posen S. (red.), p. 52—56, Hans Huber, Berna, 1986.
24. KOMM P.S., SHEETZ L. — J. Bone Miner. Res., 1987, 2, (supl. 1), 237.
25. LAVAL JEANTET M. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 1 626, 2 968—2 970.
26. LOYAU G., GUAYDIER-SOUQUIÈRES G. — Presse Méd., 1988, 17, 38, 2 003—2 004.
27. MC PARLAND B.E. — Br. Med. J., 1989, 6 703, 834—835.
28. MEMBRE H. — Ann. Méd. Nancy et de l'est, 1986, 25, 267—273.
29. MEUNIER P. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 1 622, 2 659—2 662.

Scanned with OKEN Scanner

30. MIHLAUD G. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 833—840.
31. MINNE H.W. — Bone Miner, 1988, 3, 335—339.
32. NIELSEN N.K. — J. Bone Miner. Res., 1988, 4, 105—113.
33. NILAS L. — J. Bone Miner. Res., 1988, 4, 94—103.
34. OBERSON R. — Méd. Hyg. (Genève), 1989, 47, 2 183—2 186.
35. OTT S. — Ann. Intern. Med., 1986, 104, 874—876.
36. PÉRÉ P. — Ann. Méd. Nancy et de l'est, 1987, 26, 131—134.
37. POSEN S. (sub red.) — A discussion on the diagnosis and treatment of osteoporosis, Hans Huber, Berna, 1986.
38. RAISZ L.G., SMITH JOANNE — Clinical endocrinology of calcium metabolism, M. Dekker., New York, Basel, 1987.
39. RAISZ L.G. — New Engl. J. Med., 1988, 318, 13, 818—828.
40. REEVE J. — Br. Med. J., 1987, 8, 462.
41. REGINSTER J.V. — Rev. Méd. Liège, 1989, 44, 10, 365—375.
42. RIBOT C. — Bone, 1988, 8, 327—331.
43. RIFAS L. — Clin. Res., 1986, 34, 686.
44. RIGGS B.L., MELTON J. — New Engl. J. Med., 1986, 314, 26, 1 676—1 686.
45. RIGOTTI NANCY A. — New Engl. J. Med., 1985, 311, 25, 1 601—1 606.
46. RIGGS B.L., WAHNER H.W. — Ann. Intern. Med., 1988, 108, 2, 293—295.
47. RINGE J.D. — Therapiewoche, 1984, 34, 12, 1 798—1 802.
48. RINGE J.D. — Therapiewoche, 1985, 35, 965—971.
49. SAUTTER T. — Therapiewoche, 1985, 37, 39, 3 631—3 632.
50. SILVERBERGER S.J., LINDSAY B. — Med. Clin. North Am., 1987, 71, 1, 41—57.
51. SIMONIN R. — Rev. Fr. Endocrinol. Clin., 1989, 30, 2, 151—167.
52. SITRUK WARE R. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 1 624, 2 814—2 840.
53. SLEMENDA CH. W. — Am. J. Med., 1988, 84, 643—645.
54. SMITH L.H., THIER S.O. — Pathophysiology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985.
55. STENNER D.D., TRACY R.P. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83, 6 892—6 896.
56. STEVENSON J.C., LEES B. — Br. Med. J., 1989, 298, 924—928.
57. VERNEJOUL DE MARIE CLAUDE — Bone, 1988, 8, 335—342.
58. WARNER H.W. — Mayo Clin. Proc., 1985, 60, 827—835.
59. WASNICH R.D. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1985, 153, 745—751.
60. WEGENER M. — Therapiewoche, 1987, 37, 3 346—3 357.
61. WHEDON D.G. — New Engl. J. Med., 1981, 305, 7, 397—398.
62. WINKELMAN W. — Therapiewoche, 1987, 37, 3 056—3 064.
63. WINNER S.J. — Br. Med. J., 1989, 6 686, 1 486—1 488.
64. ZIEGLER R. — Therapiewoche, 1985, 9, 972—982.
65. *** — Bone density measurement, J. Bone Miner. Res., 1988, 3, 1.
66. *** — Ostéoporose. Réunion F.M.C., Rev. Prat. (Paris), 1986, 8, 407—426.
67. *** — A propos de l'ostéoporose, Documenta Geigy, 1985, 14 696.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME ACTUALE ÎN TRATAMENTUL OSTEOPOROZEI

ŞT. ŞUŢEANU, Anca MOISE

Osteoporoza, ca problemă de sănătate publică, cu invaliditate şi mortalitate mari, prezintă o serie de aspecte terapeutice deosebite şi din acest punct de vedere; dezvoltarea şi diversificarea mijloacelor, programelor şi schemelor de tratament progresează paralel cu aprofundarea cunoştinţelor despre metabolismul — biologia — osului în general.

În ultimii 10 ani s-au acumulat suficiente date pentru a putea aprecia că există posibilităţi de tratament preventiv şi curativ cu eficienţă reală, obţinerea rezultatelor favorabile depinzînd însă de o serie de elemente ca: durata tratamentului, complianţa, costul, factori ce trebuie priviţi în lumina morbidităţii şi costului asociat cu fracturile de osteoporoză şi complicaţiile lor.

Incidenţa mare a bolii şi faptul că etiopatogenia ei, multifactorială, este incomplet elucidată, fac necesar ca precizarea diagnosticului să fie cît mai precoce: este necesară, de asemenea, alegerea unui agent terapeutic cu aplicabilitate largă, selectiv şi specific într-un caz individual, în diferite stadii şi cu eventuale asocieri morbide. Aceste ultime două aspecte sînt în prezent practic imposibil de realizat, din cauza limitelor metodelor curente de diagnostic (5).

Marea majoritate a osteoporozelor, respectiv cea postmenopauză şi cea senilă, au o evoluţie naturală imprevizibilă, capricioasă, fapt ce face ca aprecierea eficacităţii tratamentului să fie dificilă (53). În clinică se constată că numeroase osteoporoze se autolimitează (*self-limiting*) adică, după o perioadă de fracturi spontane, acestea nu se mai produc. Nu există în prezent posibilităţi de a distinge osteoporozele benigne de cele cu evoluţie rapidă, maligne (54).

La modul general, tratamentul osteoporozei are drept scopuri:

a) preîntîmpinarea pierderii de os fiziologice, de vîrstă şi mai ales a celei patologice, mai bine precizată ca mecanism fiind aceea de menopauză;

b) evitarea complicaţiilor osteoporozei odată instalate, cu evitarea fracturilor şi în special a fracturilor recidivante, cu eventuala oprire a evoluţie procesului odată instalat, prin creşterea masei osoase şi pozitivarea bilanţului osos;

c) după atingerea pragului de fractură şi apariţia acestora, asocierea mijloacelor de combatere a durerilor şi tratamentul ortopedic, chirurgical şi de recuperare.

Principiile de tratament în osteoporoză, prin analogie cu tratamentul altor boli multifactoriale, cu rezonanţă mare epidemiologică, ar putea fi considerate următoarele:

Scanned with OKEN Scanner

a) reguli de viaţă şi de activitate:
— cîştigarea cooperării bolnavului pentru un tratament de lungă durată;
— exerciţiul fizic;
— întreruperea sau diminuarea consumului de alcool şi de cafea;
— întreruperea fumatului;
b) alimentaţia echilibrată;
c) medicaţia:
— etiologia bolii fiind numai parţial elucidată, medicaţia este în principal patogenică şi simptomatică;
— mecanismele de acţiune ale medicamentelor, respectiv ale unora dintre ele, sînt incomplet cunoscute, fiind în curs de descoperire şi completare, pe măsura aprofundării cunoştinţelor despre metabolismul osului;
— nu există medicament ideal împotriva osteoporozei.

Deoarece tratamentul şi urmărirea întregii populaţii este practic imposibilă (dacă ne referim numai la toate femeile la menopauză şi la toţi subiecţii vîrstnici) trebuie avute în vedere criterii pentru selectarea celor care au cel mai mare risc pentru fracturi prin osteoporoză (8, 20, 21, 22, 25, 34, 37).

Aceşti factori de risc sînt prezentaţi în tabelul LXXIII.

TABELUL LXXIII

Factorii de risc pentru osteoporoză

• din definiţie:	— rasă albă sau orientală
	— vîrstă înaintată
	— habitus — statura mică
	— deficienţă de estrogeni: menopauză precoce sau ovarectomie, menarhă tardivă, nuliparitate
	— inactivitate, imobilizare, călătorii spaţiale
	— consum de băuturi alcoolice tari
	— boli endocrine: hipertiroidism, boală Cushing, acromegalie, hipogonadism
	— consum de medicamente: corticosteroizi, heparină, anticonvulsivante
• posibili:	— ereditatea — istoric familial de fracturi prin osteoporoză
	— deficit de calciu în dietă
	— fumat
	— exerciţii neadecvate

La nivel populaţional, pentru tratamentul preventiv al osteoporozei sînt utile chestionarele şi unele măsurători fizice simple pentru aprecierea riscului.

Istoricul familial, menstruaţia, date asupra felului de viaţă şi dietă, măsurători de înălţime şi greutate, pliu cutanat, forţa de compresiune sînt date care se pot obţine uşor. Există păreri că unele metode simple, ca măsurarea greutăţii pot despărţi subiecţii cu risc de restul populaţiei. De exemplu, la femei, greutatea de 63 kg este graniţa între cele cu şanse mai mari de osteoporoză (sub 63 kg) şi cele cu osteoporoză mai puţin frecventă. Mai mult decît greutatea, adipozitatea subiectului are un efect protector relativ; în ţesutul adipos se formează estrogeni din androgenii secretaţi de suprarenală, paniculul adipos protejează de osteoporoză (31).

La subiecţii cu mai mulţi factori de risc se pune problema măsurării densităţii osoase, care are valoare predictivă pentru osteoporoză, în prezent

Scanned with OKEN Scanner

metoda de absorbțiometrie bifotonică fiind recomandată de majoritatea autorilor (34, 37).

Ca în toate acțiunile profilactice adresate unui număr mare de subiecți cu risc, importanța economică a tratamentelor preventive ocupă un loc de prim ordin. Este stabilit costul acțiunilor de prevenire ca fiind mai mic decît al tratamentelor complicațiilor osteoporozei; profilaxia osteoporozei, boală dureroasă și potențial invalidantă, realizează și o calitate mai bună a vieții, în special la vîrstele înaintate (48). Astfel, costul tratamentului preventiv sistematic la toate femeile la menopauză reprezintă jumătate din costul zilelor de spitalizare, actelor chirurgicale etc., la subiecții cu tasări vertebrale și fracturi de col (în regiunea Île de France) (1).

Tratamentul preventiv al osteoporozei

Exercițiul fizic, combaterea sedentarismului. Cu toate progresele făcute în înțelegerea fiziopatologiei și folosirea metodelor sofisticate pentru măsurarea cît mai precisă a conținutului mineral și a densității osoase (absorbțiometrie fotonică, tomografie computerizată cantitativă, măsurarea calciului corporal total), tratamentul optim al bolii este, încă, controversat.

Considerînd posibilele efecte secundare ale diferitelor medicamente și șovăiala, dacă nu chiar opoziția unor medici de a le folosi în profilaxie, măsurile nutriționale și de exercițiu fizic par să fie tratamente atractive de prevenire și curative în osteoporoză (9, 23, 39).

Studiile de pînă acum insistă asupra dificultăților metodologice de măsurare a activității fizice și asupra complianței variabile a programelor de exerciții fizice(15, 21),dar există date de necontestat privind relația dintre masa corporală — osoasă și musculară — și răspunsul la stres, comportamentul fizic influențînd favorabil densitatea osoasă normală la toate vîrstele (3, 19, 39, 46).

În programele de prevenire a osteoporozei trebuie acordată atenție posturii și mecanicii corpului, contraindicînd tensiunea și injuriile, în mod deosebit căzăturile (34, 44).

Plimbarea este forma cea mai bună de exercițiu, ieftină și sigură și — alături de ea — mersul pe bicicletă, înotul sînt recomandate de mulți autori (1, 31).

La subiecții cu risc înalt de osteoporoză sau care au făcut deja fracturi de compresiune, sînt recomandate exerciții pentru dezvoltarea forței mușchilor spinali și menținerea curburilor ideale dorsală și lombară, creșterea mobilității și agilității în viața de fiecare zi (17, 34, 40, 51). Fizioterapia și recuperarea după fracturi, cu mobilizare precoce și gimnastică izometrică (37, 54) sînt deosebit de importante, cu condiția de a fi stabilite și urmărite de specialiști în terapia fizică (48).

Calciul. Pe baza datelor epidemiologice și studiilor clinice controlate, creșterea ingestiei de calciu este justificată, sigură și posibil eficace în prevenirea pierderii de os, la unii pacienți cu risc de osteoporoză (21, 34).

Cele mai multe studii arată că incidența fracturilor de șold și vertebrale este mai mică la femei cu ingestie adecvată de calciu, dar efectul lui asupra menținerii densității osoase este încă incomplet elucidat. Unele lucrări insistă

Scanned with OKEN Scanner

asupra faptului că terapia calcică diminuează pierderea osoasă corticală (la nivelul falangelor, extremității inferioare a radiusului, colului femural), iar efectul asupra osului trabecular este mai puțin exprimat (1). Diminuarea riscului de fractură sub calciterapie este probată de un studiu bine cunoscut din Iugoslavia, în care într-o regiune cu regim sărac în calciu incidența fracturilor de col femural este evident mai mare la vîrstnicii de peste 70 de ani, față de o regiune vecină cu regim bogat în calciu (1, 34). Rezultatele sînt discordante în ceea ce privește prevenirea pierderilor de os trabecular prin calciterapie și există chiar unele date negative din acest punct de vedere.

Majoritatea femeilor după menopauză au nevoie de 1 500 mg de calciu elemental (17, 20, 40), echivalentul a șase pahare de lapte, regimul liber oferind 500—800 mg calciu pe zi. Suplimentarea cu calciu medicamentos (carbonat, gluconat, lactat de calciu) în cantitate de 1 000—2 000 mg pe zi este preferată de pacienți creșterii ingestiei de lapte sau derivate. Cel mai răspîndit este carbonatul de calciu, tablete a 500 mg, administrate în timpul mesei, biodisponibilitatea calciului fiind crescută în mediul acid.

Măsurarea nivelului seric și urinar al calciului trebuie efectuată înainte de începerea tratamentului, acesta fiind contraindicat la subiecți cu hipercalcemie, hipercalciurie, nefrolitiază. Raporturile calciu urinar/creatinină și hidroxiprolină urinară/creatinină trebuie, de asemenea, avute în vedere; acești markeri biochimici simpli pot da indicații asupra nivelului resorbției osoase, cu definirea subiecților cu pierdere osoasă normală și „rapidă" și astfel se poate caracteriza mai exact subiectul candidat la tratament preventiv, care va fi cu atît mai eficace, cu cît aceste valori sînt mai modificate față de normal (8).

Suplimentul de calciu, cuplat cu scăderea ingestiei de sodiu, este util nu numai în prevenirea osteoporozei, ci și pentru controlul tensiunii arteriale (27, 34).

Mecanismul de acțiune al calciului este supresia acțiunii agenților resorbtivi — parathormonul și vitamina D (1, 15, 33).

Asocierea vitaminei D este utilă și necesară pentru prevenirea eventualei carențe vitaminice, tratamentul cu vitamină D și derivați fiind expus într-un subcapitol aparte.

În general, efectul calciterapiei preventive în osteoporoză este mai puțin spectaculos decît cel al tratamentului de substituție cu estrogeni (10).

Autorii germani (50, 51) insistă asupra necesității profilaxiei cu calciu în cazul subiecților cu rezecții gastrice, pancreatită, rezecții intestinale, boală Crohn, colită ulceroasă.

Raportul dintre calciu și fosfor din alimentație trebuie considerat întotdeauna; creșterea aportului de fosfat în regimurile carnate excesive poate reduce absorbția calciului (15).

Preparatele din vitamina D. Esențial la persoanele cu deficit vitaminic, aplicarea tratamentului cu vitamina D are drept efect principal creșterea absorbției intestinale a calciului (15, 34). Aportul alimentar optim de vitamină D este de 400 u pe zi pentru adulți tineri și de 800 u pentru vîrstnici, cantități mai mari fiind periculoase, pentru că antrenează hipercalcemie, cu consecințe metabolice nefavorabile (20).

Preparatele de vitamina D sînt variate (tabelul LXXIV) și nu există un consens unanim asupra dozelor și duratei tratamentului, în special la vîrstnici (15, 20).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXXIV

Preparatele din vitamină D disponibile pentru tratamentul osteoporozei

Natura derivatului chimic	Denumirea preparatului	Timp de înjumătățire	Doze zilnice
Vitamina D	Vitamina D	20—33 zile	1 000—4 000 u
25-(OH)-vitamina D_3	Dedrogyl	12 zile	10—20 μg
1α-(OH)-vitamina D_3	Alpha	3—5 zile	0,5 μg
1-25-$(OH)_2$-vitamina D_3	Rocartrol	3—5 zile	0,5 μg

Există și păreri (1, 17) asupra lipsei de eficacitate a vitaminei D și a derivaților săi, ca și unele despre efectul negativ al acestor substanțe în prevenirea osteoporozei.

Se mai știe că 1,25-dihidroxivitamina D, care are un efect bun în tratamentul osteodistrofiei renale (stimulează formarea de os de către osteoblaste și pozitivează balanța calcică), are un efect slab în tratamentul osteoporozei și acesta se epuizează în primul an de tratament (10). De aceea, doze slabe, substitutive, de vitamină D sînt justificate la bătrîni, iarna; vitamina D în serie nu este un mijloc terapeutic curativ al osteoporozei.

Dezavantajele principale ale tratamentului cu vitamina D_3 sînt: costul, potențialul de hipercalcemie toxică și poate chiar scăderea forței vertebrale (43).

Tratamentul preventiv al osteoporozei cu estrogeni. Tratamentul estrogenic substitutiv poate fi considerat piatra unghiulară a profilaxiei osteoporozei, fapt recunoscut de toți autorii, pînă în prezent (2, 11, 12, 13, 15, 37, 40, 41, 42, 48, 54).

Așa cum am menționat anterior, femeile la menopauză reprezintă grupul populațional cu cel mai mare risc de dezvoltare a osteoporozei și cel mai ușor de delimitat în populația care ar trebui să primească tratament preventiv (43).

Larg utilizați în tratamentul preventiv și eficace la majoritatea cazurilor tratate, estrogenii au ca limite principale de utilizare următoarele (5):

1. există un număr de femei care au contraindicație pentru tratament cu estrogeni;

2. estrogenii, în formă de contraceptive orale, au fost asociați cu anumite complicații;

3. terapia de substituție estrogenică de lungă durată este asociată cu un grad de stimulare endometrială, la femeile cu uterul intact;

4. acceptabilitatea tratamentului de lungă durată de către femeia de vîrstă medie, pre- și în timpul menopauzei, nu este totală, obiecțiile la prelungirea ciclurilor menstruale fiind numeroase.

Scanned with OKEN Scanner

Definirea stării de menopauză, a tabloului clinico-biologic complex al femeii la vîrsta critică, este absolut obligatorie înainte de decizia de a se prescrie tratament substitutiv (36, 37, 42).

Examenul clinic trebuie să cuprindă obligatoriu interogatoriul, examenul obiectiv complex (inclusiv examenul ginecologic), mamografia, frotiuri vaginale și — după unii — chiar aspirație endometrială (42).

Dacă este accesibilă măsurarea masei osoase (absorbțiometrie bifotonică), tratamentul de substituție se va aplica acelor femei care au valoarea masei osoase cu mai mult de 1 SD sub valoarea așteptată pentru vîrsta respectivă (11, 34).

Desigur că și în acest grup vor avea întîietate în tratament femeile cu ovarectomie înainte de 45 de ani, femeile cu menopauză instalată de mai puțin de trei ani, cu impregnare estrogenică reziduală slabă, cu capital osos diminuat, cu antecedente de hipertiroidism sau de tratamente cortizonice prelungite (11, 16, 53) (tabelul LXXV).

TABELUL LXXV

Indicațiile tratamentului cu estrogeni

Indicații absolute:	— scăderea funcției ovariene • primar — sindrom Turner • secundar — menopauză • operator — ovarectomie
Indicații relative:	— simptome clinice de menopauză — semne de osteoporoză — antecedente familiale — fracturi la rudele de sex feminin — hipocalcemie

Mai mult de jumătate din femeile la menopauză și în special cele cu abolirea precoce a funcției ovariene dezvoltă semne de osteoporoză în cîțiva ani. Scăderea densității osoase induce o frecvență foarte mare a fracturilor la femei de peste 50 de ani, comparativ cu bărbații (12, 34, 50) (tabelul LXXVI).

TABELUL LXXVI

Terapia cu estrogeni în osteoporoză

Preparate	Doză zilnică	Eficacitate
Estradiol	1,00 mg 2,00 mg	+ ++
Estrogeni conjugați	0,60 mg 1,25 mg	+ ++
Estrogeni sintetici etinilestradiol mestranol	30—50 g	++
Estriol	1,00 mg 2,00 mg	— —

Scanned with OKEN Scanner

Cel mai bine, tratamentul trebuie instituit înainte de instalarea completă a menopauzei, iar, în cazul în care se începe după menopauză, tratamentul este eficace numai în primii 1—3 ani. După cinci ani de la instalarea menopauzei nu se mai aplică tratament hormonal, pentru că nu mai este eficace. În tabelul LXXVII sînt prezentate contraindicaţiile tratamentului cu estrogeni.

TABELUL LXXVII

Contraindicaţiile tratamentului de substituţie cu estrogeni

— Majore:	• cancer de sîn estrogen-receptor pozitiv sau negativ • orice tumoră estrogen-sensibilă • boală activă de ficat • istoric de embolism pulmonar • hipertensiune arterială severă
— Relative:	• hipertensiune arterială medie-moderată • boală tromboembolică • boală fibrochistică a sînului • colecistopatie

Bazele fiziopatologice ale tratamentului de substituţie cu estrogeni decurg din faptul că întreruperea estrogenilor induce creşterea calciului seric şi a excreţiei sale urinare, cu balanţă calcică scheletică negativă. Acest efect este intensificat de scăderea nivelului de calcitonină şi acesta, accentuat la oprirea estrogenilor (11, 17). Estrogenii produc sigur creşterea absorbţiei intestinale a calciului, cu activarea 1α-hidroxilazei renale şi creşterea sintezei de 1,25-dihidroxicolecalciferol (15, 17).

Acţiunea principală a estrogenilor rămîne inhibiţia resorbţiei osoase prin acţiune directă şi, pe cale indirectă, modulînd răspunsul celulelor osoase la PTH, calcitonină şi vitamină D.

Acţiunea estrogenilor la ţesuturile ţintă în condiţii fiziologice şi în tratamentul de substituţie estrogenic oral şi parenteral la femeia la menopauză (fig. 41) prezintă o serie de asemănări, dar şi deosebiri fundamentale.

Modul de administrare. Cea mai simplă este calea de administrare orală, dar aceasta are o serie de inconveniente, dintre care vom prezenta pe cele mai importante.

Fluctuaţiile mari ale nivelului sanguin (fără să fie necesar un nivel sanguin staţionar), alternanţa maximelor şi golurilor de concentraţie se răsfrîng negativ asupra eficacităţii şi efectelor adverse (2, 34).

Efectele adverse — tumefacţia dureroasă a sînilor, proliferarea endometrială, revenirea menstruaţiei, cancerul endometrial, mamar, boala tromboembolică, hipertensiunea arterială, litiaza biliară, migrena — sînt numeroase şi periculoase (25, 41).

O parte din aceste elemente se explică prin existenţa efectului de prim pasaj, trecerea estrogenilor la structurile efectoare fiind mai apropiată de

Scanned with OKEN Scanner

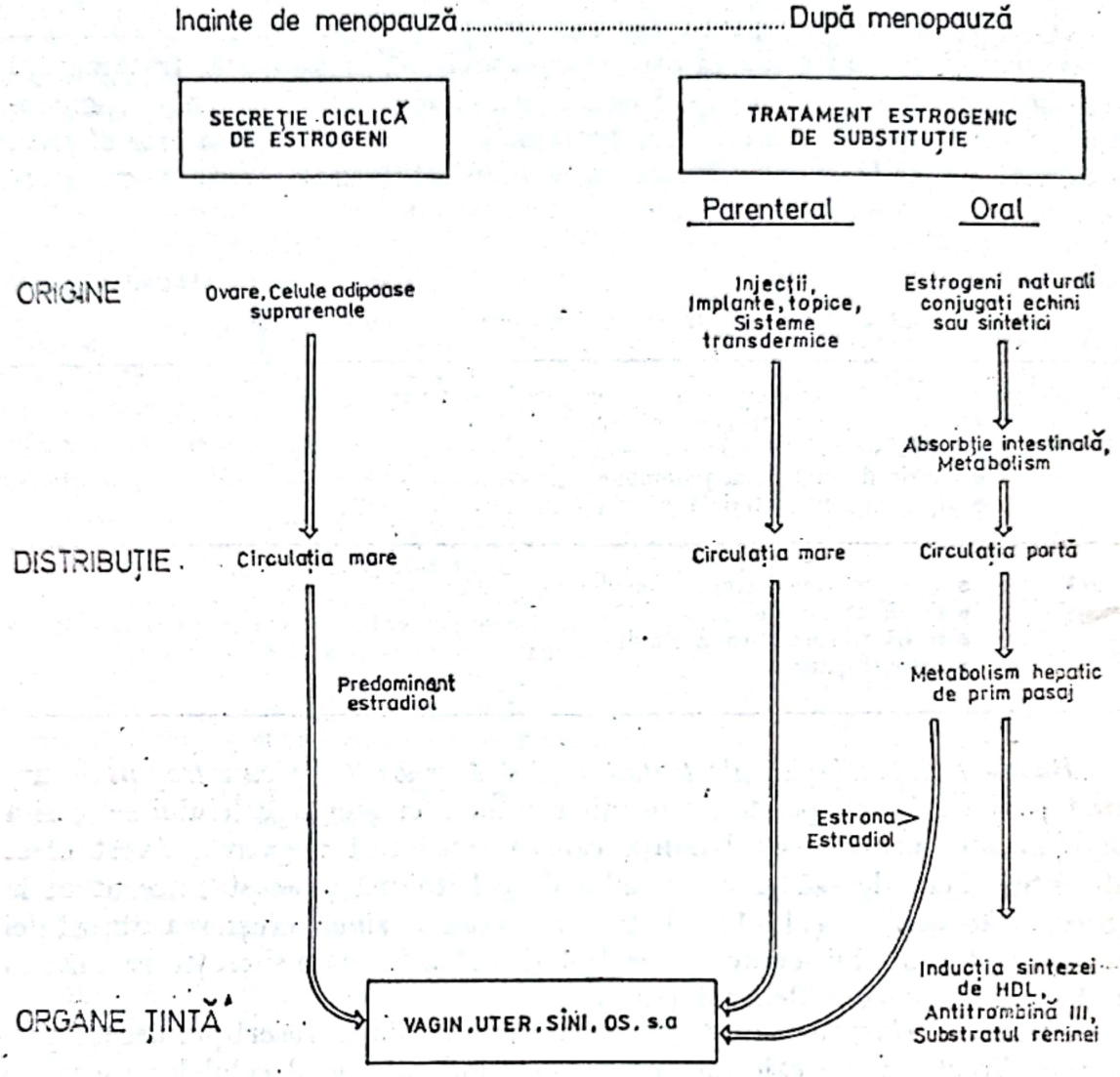


Fig. 41 — Tratamentul estrogenic oral și parenteral postmenopauză. Comparație cu modul de acțiune fiziologică a estrogenilor.

situația fiziologică dinaintea menopauzei prin administrarea parenterală, decît prin cea orală (55).

În ultimul timp se insistă mult asupra efectului superior al sistemelor transdermice de substituție estrogenică, în care acțiunea hormonilor asupra echilibrului lipidic ca și cea asupra factorilor de risc vascular (26, 41, 47) sînt practic nule (tabelul LXXVIII).

Alte modalități de administrare percutană sînt implantele și cremele, cu complianță mai mică și cu răspîndire mai redusă, dar cu eficacitate probată ca tratament estrogenic de substituție (38).

Estradiolul absorbit transdermic este eliberat direct în circulație, fără trecere prin ficat, și de aceea nu este expus efectului de prim pasaj. În dozele de 25—50—100 μg/24 de ore (în funcție de mărimea suprafeței de eliberare a substanței) sînt controlate tulburările vasomotorii, modificările psihonevrotice, uscăciunea vaginală, osteoporoza, în tratamentele pe termen lung.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXXVIII

Inducerea proteinelor hepatice prin tratament oral cu estrogeni

Proteină	Boală
Substratul reninei	hipertensiune arterială
Antitrombina III	tromboză venoasă
HDL colesterol LDL colesterol	tromboză arterială

Aplicarea bisăptămînală menține la nivel terapeutic util — fiziologic — estradiolul plasmatic (4, 35).

Există următoarele echivalențe de doze de estrogeni (41); 10 μg/zi etinil-estradiol = 1 mg/zi valenat de estradiol = 0,625 mg/zi estrogeni = 2,5 g gel estradiol percutan.

Cifrele nu sînt absolute și variază de la o pacientă la alta; fiecare are o receptivitate individuală între 1 și 3 grade, și dozele trebuie adaptate reacțiilor individuale, ținînd seama de criterii clinice, în primul rînd: intensitatea sindromului vasomotor, prezența tensiunii mamare, a greutății pelvine, durerilor venoase la membrele inferioare (41).

În privința osteoporozei propriu-zise, reducerea calciuriei este considerată de unii autori drept ghidul practic cel mai accesibil, dar nu se poate spune că este cel mai sigur.

Durata tratamentului estrogenic de substituție este apreciată la minimum 5 ani (10, 41, 50), dar există și păreri în favoarea duratei de 10 ani (55). Cu acest tratament, aplicat să zicem între 55 și 65 de ani, ar trebui să se evite ca osteoporoza să fie o problemă serioasă la vîrsta avansată. Pierderea anuală medie de os, de 1% la femeia la menopauză, poate fi nu numai oprită, dar poate fi transformată într-un cîștig de 2% sau mai mult pe an.

Cum relațiile dintre statusul estrogenic și echilibrul calcic sînt bine cunoscute (riscul de osteoporoză la menopauză depinde de mărimea masei osoase de vîrf și de viteza ulterioară a pierderii de calciu, care este netă la scăderea estrogenilor), aplicarea unui regim alimentar și, respectiv, a calciterapiei preventive sînt de un deosebit folos (13, 40).

La conferința Institutului național de sănătate (S.U.A.) pentru osteoporoză, s-a recomandat în consens (52) ca pentru toate femeile postmenopauză ingestia zilnică de calciu să fie de 1 000 — 1 500 mg și că tratamentul de substituție cu estrogeni trebuie considerat individual de către pacientă și medicul său.

Trebuie subliniat că aplicarea estrogenilor pe termen lung nu are riscuri majore, în măsura în care se face corect, la femei fără risc carcinogenetic și cu preparate fără efecte toxice prin ele însele, dar în prezent se insistă tot mai mult asupra superiorității tratamentului secvențial — estrogeni-progestative.

Scanned with OKEN Scanner

La femei fără contraindicații majore, tratamentul ciclic se face cu estrogeni timp de 21 de zile pe lună și, pentru ultimele 10 zile ale fiecărui ciclu, se asociază un progestativ, de exemplu medroxiprogesteron, 5—10 mg/zi (34, 42, 50). Studii viitoare de lungă durată trebuie să stabilească dacă administrarea continuă sau secvențială a estrogenilor și progestativelor determină scăderea pierderii osoase postmenopauză și, deci, sînt active ca tratament al osteoporozei (30).

Problema cea mai importantă legată de tratamentul estroprogestativ este aceea de a respecta riguros contraindicațiile — cancerul endometrial și mamar —, riscul actual cancerogenetic al acestui tratament fiind apreciat ca inexistent (41).

*

La bărbați, administrarea de testosteron și derivați ca atare, ca tratament de substituție pentru prevenirea osteoporozei, se face mai rar, starea de hipofuncție gonadică fiind mai puțin exprimată prin comparație cu starea de carență estrogenică a femeii la menopauză.

Tratamentul curativ al osteoporozei

Tratamentul curativ al osteoporozei, deosebit de complex, se aplică cazurilor care prezintă semne de tasare vertebrală sau alte fracturi de compresie și pe lîngă factorii terapeutici cu valoare preventivă — estrogeni, calciu, vitamină D — se folosesc și alte medicamente care se adresează următoarelor *verigi patogenice* (15):

— *stimularea osteoformării:* fluorură de sodiu
steroizi gonadici
anabolizante

— *inhibiția resorbției osoase:* estrogeni
calcitonină
difosfonați

Pe lîngă aceste medicamente, în tratamentul osteoporozei la tineri se insistă asupra administrării fosforului și derivaților de vitamină D (tabelul LXXIX).

Studiile aprofundate asupra duratei de viață a unităților de remodelare osoasă (histomorfometrie dinamică), care au arătat că masa osoasă poate crește dacă frecvența de activare a unităților de remodelare osoasă este crescută, faza de resorbție inhibată și faza de formare stimulată au condus la elaborarea unor scheme de tratament secvențial, clinic, cel puțin teoretic, deosebit de interesante (34, 50).

Fluorura de sodiu. Capacitatea fluorului de a stimula formarea de os a fost recunoscută prima dată ca un efect toxic industrial sau de mediu (fluoroza) și, cu toate că ulterior tratamentul cu fluorură de sodiu a fost aplicat unui număr mare de cazuri de osteoporoză, există numeroase incertitudini asupra dozajului optim, a eficacității tratamentului și asupra efectului direct pe os al acestei substanțe (15, 34).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXXIX

Medicamente folosite în tratamentul osteoporozei

Medicamentul	Tipul	Calea de administrare	Posologie uzuală
Estrogeni	conjugaţi naturali	orală transdermică	2 mg/zi 0,025—0,1 mg/zi
Vitamină D	1-OH-D 25-OH-D 1,25-$(OH)_2$-D_3	orală	0,5—1 μg/zi 50—100 μg/zi 0,5—1 μg/zi
Calcitonină	de somon umană de anghila	{ parenterală { spray nazal parenterală parenterală	50—100 u/zi 0,5 mg/zi 40 u/zi
Fluorură de sodiu	NaF	orală	40—75 mg/zi — 2 ani
Anabolizante	Stanazol Nandrolol decanoat	parenterală, parenterală	6 mg/zi, la 3 săptămîni 50 mg/zi, la 3 săptămîni
Săruri de calciu	gluconat lactat carbonat	orală	1—2 g/zi
Difosfonaţi	sare sodică a acidului etidronic	orală	400 mg/zi — 6 luni reluarea tratamentului după pauză de 3 luni

Studii epidemiologice de mare importanţă, efectuate în S.U.A., au evidenţiat reducerea incidenţei fracturilor prin osteoporoză în zonele cu conţinut crescut de fluor în apa potabilă (17).

Se consideră că fluorul acţionează prin stimularea unităţii de remodelare osoasă în următoarea secvenţă funcţională: activarea celulelor suşă, resorbţie osoasă, osteoformare şi organizare osoasă completă (15) (fig. 42).

Osteoresorbţia se datoreşte transformării monocitelor şi macrofagelor în osteoclaste. Această activare celulară şi resorbţia osoasă sînt stimulate prin parathormon, hipocalcemie, 1,25-$(OH)_2$-vitamină D, hormon de creştere. Acestea sînt frînate prin calcitonină direct sau indirect prin estrogeni.

Faza de osteoformare este stimulată de calcitonină, fosfaţi, estrogeni, hormon de creştere şi activitate fizică.

Acţiunea fluorurii de sodiu este complexă. Ea determină o creştere a masei osului trabecular şi cortical, ca şi a rezistenţei osului (34, 37), reducerea apariţiei fracturilor noi fiind cu 64% (cînd se asociază şi calciterapie) şi cu 94% (cînd se asociază estrogeni).

Scanned with OKEN Scanner

Jumătate din pacienții tratați cu fluorură au o creștere a masei osoase, un sfert au răspuns terapeutic incomplet și un sfert nu răspund la tratament; acest din urmă grup nu poate fi delimitat înainte de începerea tratamentului (37, 53).

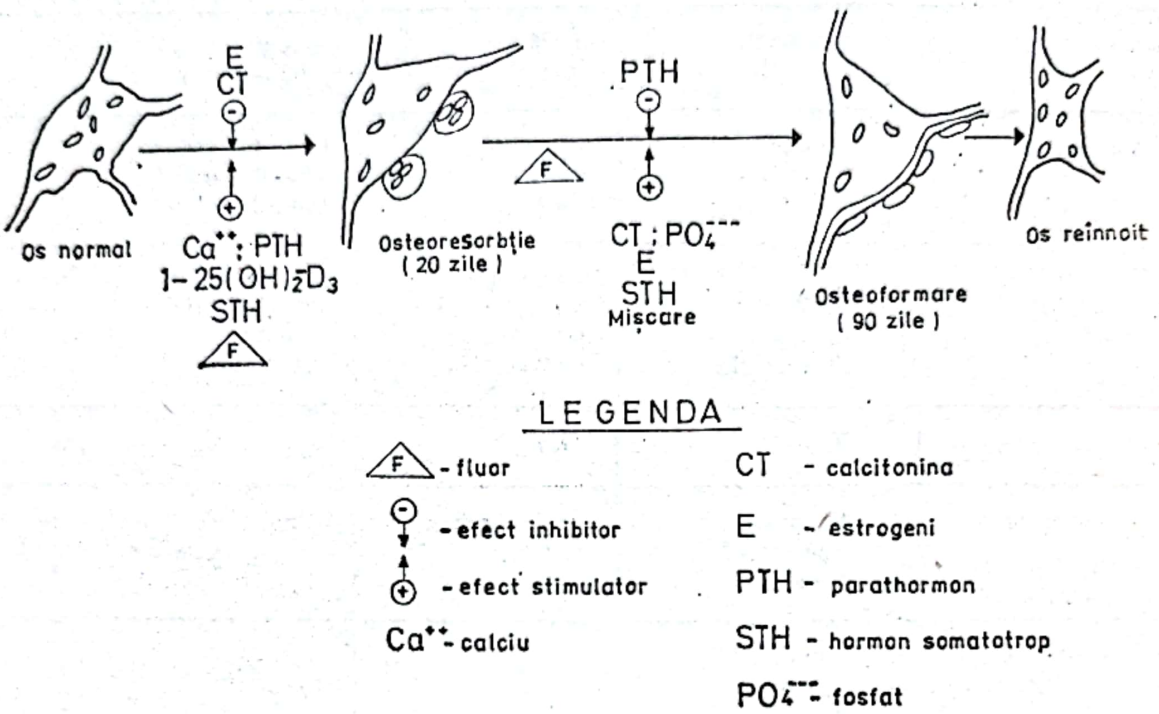


Fig. 42 — Secvențele remodelării osoase — locul de acțiune a fluorului.

Doza zilnică este de 50—80—100 mg, durata tratamentului este de minimum 2 ani, optimă — de 4 ani. În acest timp masa osoasă crește cu cca 4% față de subiecții netratați, la care se înregistrează o scădere de 4%, astfel în cursul tratamentului se produce un cîștig de masă osoasă de 8% în 4 ani (50).

Dozele de fluor absorbit și captat de os depind nu numai de doza ingerată (6) — de exemplu 50 mg/zi — 2 ani, ci și de absorbție, volumul corpului individului, funcția renală, elemente sigur diferite la subiecții sensibili, față de cei rezistenți la tratament.

Se consideră că asocierea de fluor și calciu este favorabilă, pentru că dacă se administrează fluor singur este influențată cu precădere masa osoasă trabeculară în dauna corticalei, boala putîndu-se chiar agrava (31). Asocierea vitaminei D, în doze de 3 000—8 000 u/zi, timp de 2 ani, este recomandată pentru creșterea eficacității fluoroterapiei (11, 50) (tabelul LXXX).

TABELUL LXXX

Tratamentul cu fluorură de sodiu în osteoporoză

Dozare:	50—100 mg NaF pe zi, *per os*
Durată:	cel puțin 2 ani, mai bine 4 ani
Adjuvante:	500—1 000 mg calciu pe zi, *per os*
	2 000—3 000 u vitamină D pe zi, *per os*

Reacțiile adverse apar la un număr mic de subiecți, care se plîng îndeosebi de tulburări gastrointestinale (saţietate, plenitudine, dureri epigastrice), care pot fi prevenite prin administrarea substanței seara, imediat după masă. Durerile la gambe şi glezne (dureri prin iritaţie periostală, proliferare osteofitică, hiperostoză generală excesivă) pot surveni la 3—4 luni de la începutul tratamentului şi dispar după o întrerupere de 4 săptămîni, iar reluarea curei se face cu jumătate din doza inițială (tabelul LXXXI).

TABELUL LXXXI

Complicaţiile tratamentului cu fluorură de sodiu

Tratament NaF — complicaţii	Remediere
1. Gastrointestinale: plenitudine, durere epigastrică etc.	administrare seara
2. Dureri gambiere şi tibiotarsiene, după o lună (iritaţie periostală în timpul osteogenezei)	4 săptămîni pauză, apoi reluarea tratamentului cu 1/2 doză
3. Dezvoltarea fluorozei (greşeli terapeutice, control deficitar)	prevenire — control radiologic anual

Calcitonina. După fluor, calcitonina este al doilea agent terapeutic larg răspîndit în tratamentul osteoporozei, îndeosebi în cazurile la care estrogenii sînt contraindicaţi sau netoleraţi (21, 37).

În practica clinică se folosesc patru calcitonine: calcitonina de porc, umană, de somon şi de anghila — polipeptide monocatenare cu greutate moleculară de 3 600 daltoni, constituite din 32 de reziduuri de aminoacizi. Diferenţele dintre ele sînt de ordin farmacocinetic şi mai puţin de ordin structural.

Calcitonina de somon (salcatonina) este singura admisă de FDA, pînă în 1987, pentru tratamentul osteoporozei (21), în afară de estrogeni. Calcitonina de somon sintetică este de cîteva ori mai activă decît calcitonina umană.

Mecanismul de acţiune al calcitoninei este incomplet cunoscut. Inhibiţia resorbţiei osoase, respectiv a activităţii osteoclastelor, se efectuează direct de către hormon în timpul remodelării osoase, la nivel celular — în sistemul adenilatciclazei sau al calciului citosolic liber (17).

Folosită cu succes, iniţial în tratamentul bolii Paget a osului şi al crizelor hipercalcemice (14, 31), calcitonina a fost preluată în tratamentul osteoporozei, mai întîi datorită lipsei de toxicitate.

Rezultatele terapeutice au fost apreciate mai mult pe baza efectului antialgic, calcitonina fiind considerată şi ca un neuromediator de tip endorfinic (29, 50). Reducerea frecvenţei fracturilor, ca şi creşterea conţinutului mineral al osului sînt mai puţin bine susţinute prin studiile de pînă acum.

Calea de administrare este parenterală, în injecţii subcutanate zilnic sau o dată la 2 zile, efectul fiind de diminuare a pierderii de os la nivelul coloanei vertebrale (os trabecular predominant), al antebraţului (os cortical predominant) ca şi de creştere a conţinutului total de calciu.

În ultimul timp există şi preparate pentru administrarea intranazală, care determină îndeosebi creşterea conţinutului mineral la coloana vertebrală (32).

Scanned with OKEN Scanner

Dozele zilnice sînt variabile, fiind cuprinse între 50 și 160 u MRC. Doza necesară și suficientă în tratamentul de substituție este de 1 unitate internațională (MRC).

1 unitate MRC = 1 000 de unități biologice Hammersmith = 100 de unități Hirsch.

Conținutul tiroidei umane (organ de stocaj) este de 0,2 u MRC calcitonină și nivelul sanguin este de 0,02—0,001 u MRC (29).

Ca *efecte nedorite* se semnalează senzația de căldură la nivelul capului și al părții superioare a corpului, greață, reacții de hipersensibilitate.

Dezavantajele actuale ale tratamentului cu calcitonină sînt: costul ridicat, inconvenientul injecțiilor și lipsa datelor certe despre reducerea fracturilor (14).

Tratamentul cu calcitonină trebuie să fie de durată; creșterea calciului total, de exemplu, a fost cu 1,3% pe an, într-un studiu de 18 luni, la capătul acestui interval fiind realizat un fenomen de platou. Se semnalează, de asemenea, și apariția unui fenomen de rezistență la acțiunea hormonului, care apare la o parte nu chiar neglijabilă de subiecți tratați (14, 33, 34). Efectul global al calcitoninei este asemănător celui obținut prin estrogeni, în osteoporoza postmenopauză (28).

În final, se apreciază că sînt necesare studii mai aprofundate în legătură cu eventualele criterii de selecție a subiecților care beneficiază efectiv de tratament, asocierile medicamentoase (calciu, vitamină D) optime, superioritatea calcitoninei umane comparativ cu cea de somon, din punct de vedere imunogenic (14).

Steroizii anabolizanți. Folosiți în terapeutică de 25 de ani, steroizii anabolizanți au ca indicație principală osteoporoza, datorită capacității lor de a stimula formarea de os nou (17). Creșterea masei osoase și musculare se produce prin acțiune directă, dar acești compuși pot fi metabolizați în structuri estrogen-*like*, care au și efect antiresorbtiv asupra osului (34, 37). Stanazolul (1, 17), derivații de nor-19-testosteron (15), nandrolon-decanoatul (17) sînt compuși cu aplicabilitate destul de răspîndită, cu toate că sînt autori (50) care consideră că efectul lor se datorește numai acțiunii de creștere a masei musculare, care la rîndul ei, indirect, influențează favorabil scheletul. Sînt unele cercetări care dovedesc că anabolizantele nu au nici o influență directă asupra osului (45).

Nandrolon-decanoatul are un efect complex, de reducere a resorbției osoase și a excreției renale de calciu, concomitent cu creșterea absorbției intestinale a calciului și creșterea finală a conținutului mineral al osului. Preparatul comercial bine cunoscut — Decadurabolin sau Decanofort — se administrează în doze de 50 mg, intramuscular, o dată la 3 săptămîni.

Inconvenientul major este reprezentat, la femei, de efectele adverse androgenice (hirsutism, îngroșarea vocii) și metabolice (scăderea HDL-colesterolului, cu creșterea riscului de boală cardiovasculară).

Grupul care trebuie să răspundă la tratamentul cu anabolizante androgene este reprezentat de bărbații cu hipogonadism, dar aici tratamentul cu testosteron pare mai adecvat, pentru că este un adevărat tratament de substituție (34).

Scanned with OKEN Scanner

Difosfonaţii sînt compuşi caracterizaţi prin două punţi de carbon-fosfor, analogi stabili ai pirofosfatului, care intră în compoziţia osului mineral (24).

Acţiunea lor fizico-chimică şi inhibiţia resorbţiei osoase ar rezulta din una sau mai multe proprietăţi biochimice: inhibiţie enzimatică, producţie de acid lactic, sinteză de prostaglandine (15). Teorii recente asupra modului de acţiune (24) incriminează o interferenţă a acestor compuşi cu procese biochimice specifice din osteoclaste sau precursori, chiar o toxicitate directă asupra osteoclastelor.

Substanţele din generaţia a 2-a — folosite astăzi în tratamentul bolii Paget — par că determină un cîştig de masă osoasă de 0,5% pe lună, dar nu se ştie cît timp durează şi nici eventualele efecte adverse pe care le-ar antrena această medicaţie (31).

Acidul etidronic se foloseşte sub formă de sare sodică în doză de 400 mg/zi, *per os*, timp de 6 luni, cu reluarea tratamentului, eventual după o pauză de 3 luni.

Contraindicaţiile sînt: afecţiuni inflamatoare acute gastrointestinale, insuficienţă renală (43).

Principalul dezavantaj este posibilitatea inducerii unor defecte de mineralizare a osului neoformat, cu rezistenţa mecanică scăzută.

Tratamentul cu fosfor. S-a sugerat că fosforul este agent patogenetic şi terapeutic în osteoporoză, în legătură cu corelaţia cu echilibrul calcic. Astfel, fosforul poate diminua rata demineralizării osoase şi creşte conţinutul mineral al osului, probabil prin efect direct fizico-chimic. El stimulează funcţia osteoblastelor şi sinteza matricei, efecte care duc la hipocalcemie şi hiperparatiroidism secundar, cu creşterea resorbţiei osoase. Dozele mici pot stimula *turnover*-ul osos şi creşte osteoformarea, în vreme ce dozele mari pot produce efect contrar şi nefrocalcinoză.

Fosforul se utilizează ca atare, în cantităţi de 2—3 g/zi, îndeosebi în tratamentul osteoporozei juvenile (15). Poţiunea Joly, clasică, conţine acid fosforic 14 g, fosfat disodic 34 g, apă *ad* 300 ml. Se administrează 2—3 linguri pe zi.

*
* *

Interesante din punct de vedere teoretic sînt:

— tratamentul cu *hormon de creştere*, care s-ar putea face cu condiţia dozării precise, pentru a nu induce acromegalie;

— tratamentul cu *parathormon*, care în doze mici are un efect pozitiv asupra scheletului, demonstrat prin studiile experimentale; pentru aplicarea PTH sintetic (fragmentul 1—34) la om, rezultatele sînt cu semne de întrebare, nefiind posibilă aprecierea efectului terapeutic.

O perspectivă de viitor, considerată încă *terapie experimentală*, este aceea *secvenţială*, *ADFR* (17, 34, 50) (A = *activation;* D = *depression;* F = *free;* R = *repeat)* (tabelul LXXXII).

Acest tip de tratament secvenţial porneşte de la cunoaşterea secvenţelor remodelării osoase normale, fenomen ciclic ce se desfăşoară la nivelul unităţilor primare de remodelare, de bază.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXXXII

Schema de tratament ADFR

Eveniment	Mijloc terapeutic
A = activarea reconstrucției • primar — osteoblastele • secundar — fenomenul de cuplare	— fosfat — via hipocalcemie secundară hiperparatiroidismului — PTH
D = depresiune — inhibarea activității osteoclastelor	— Difosfonați — Calcitonină
F = *free* — pauză	— fără medicație
R = *repeat* — reluarea ciclului după 3—6 luni	— aceleași mijloace

Masa osoasă poate crește, dacă frecvența de activare a unităților de remodelare osoasă este crescută și faza de resorbție inhibată, prin folosirea alternativă a unor agenți stimulatori și antiresorbtivi. Durata ciclurilor este în funcție de durata de viață a unității de remodelare, determinată prin histomorfometrie dinamică (34).

Bibliografie

1. AVOUAC B. — Sem. Hôp. (Paris), 1989, 65, 18, 1 121—1 125.
2. BARZEL S. — Am. J. Med., 1988, 85, 847—850.
3. BEVERLY M.C., RIDER T.A. — Br. Med. J., 1989, 298, 233—236.
4. BIRDWOOD G. — Transdermal estrogen replacement for menopausal women, Hans Huber, Toronto, Berna, 1988.
5. BONE H.G. — The future of osteoporosis therapy, în: A discussion on the diagnosis and treatment of osteoporosis, Posen P. (red.), Hans Huber, Berna, 1986.
6. BUDDEN F.H., BAYLEY T.A. — J. Bone Miner. Res., 1988, 3, 127—132.
7. CHOW R. — Br. Med. J., 1987, 6 611, 1 441—1 444.
8. CHRISTIANSEN O. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 1 625, 2 897—2 898.
9. COOPER C. — Br. Med. J., 1989, 6 661, 1 443—1 446.
10. DELMAS P.D. — Rev. Prat. (Paris), 1986, 24, 1 377—1 382.
11. DELMAS P.D. — Sem. Hôp. (Paris), 1989, 65, 18, 1 113—1 119.
12. ETTINGER B., GENANT H.K. — Am. J. Med., 1985, 102, 319—324.
13. ETTINGER B., GENANT H.K. — Ann. Intern. Med., 1987, 106, 40—45.
14. FATOURECHI V. — Ann. Intern. Med., 1987, 107, 6, 923—925.
15. FRANCHIMONT P. — Rev. Méd. Liège, 1982, 37, 17, 573—585.
16. HOLST TH., RUNNEBAUM B. — Therapiewoche, 1985, 35, 3 028—3 037.
17. ISAIA G.C. — Min. Med., 1988, 79, 327—342.
18. JESSERER H. — Therapiewoche, 1983, 33, 11, 1 386—1 401.
19. KANDERS B. — J. Bone Miner. Res., 1988, 3, 2, 145—149.
20. KAPLAN F.S. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 1 601, 814—822.
21. KAPLAN F.S. — Clinical Symposia, Ciba Geigy, 1987, 1.
22. KUNTZ D. — Presse Méd., 1988, 17, 38, 1 998.
23. LAU E., DONNAN S. — Br. Med. J., 1989, 6 661, 1 441—1 443.
24. LECART M.P. — Rev. Méd. Liège, 1988, 43, 24, 799—807.
25. LUFKIN E.G., CARPENTER P.C. — Mayo Clin. Proc., 1988, 63, 5, 453—461.
26. MATTHEWS K.A. — New Engl. J. Med., 1989, 321, 10, 641—647.

Scanned with OKEN Scanner

27. MC CARRON M. — Ann. Intern. Med., 1985, 103, 825—831.
28. MC INTYRE I., STEVENSON J.C. — Lancet, 1988, 1, 8 591, 900—902.
29. MILHAUD G. — Méd. Hyg (Genève), 1985, 43, 833—840.
30. MUNK-JENSEN N. — Br. Med. J., 1988, 6 630, 1 150—1 153.
31. NAGANT DE DEUXCHAISNES CH. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 3 160—3 166.
32. OVERGAARD K., RIIS B.J. — Br. Med. J., 1989, 299, 477—480.
33. POSENS P. (sub red.) — A discussion on the diagnosis and treatment of osteoporosis, Hans Huber, Berna, 1986.
34. RAISZ L.G., SMITH JOANNE — Osteoporosis, Martin T.Y., Raisz L.G. (red.), p. 202—248, M. Dekker, New York, Basel, 1987.
35. REGINSTER J.Y. — Rev. Méd. Liège, 1989, 44, 2, 55—61.
36. RIBOT CL. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 1 629, 3 244—3 248.
37. RIGGS B.L., MELTON J. — New Engl. J. Med., 1986, 314, 26, 1 676—1 686.
38. SAVVAS M. — Br. Med. J., 1988, 6 644, 331—333.
39. SCHAPIRA D. — J. R. Soc. Med., 1988, 81, 8, 461—464.
40. SILVERBERG S.J., LINDSAY R. — Med. Clin. North Am., 1987, 71, 41—57.
41. SIMONIN R. — Rev. Fr. Endocrinol. Clin., 1989, 30, 2, 151—167.
42. SITRUK WARE R. — Méd. Hyg. (Genève), 1985, 43, 1 624, 2 814—2 817.
43. STROESCU V. — Bazele farmacologice ale practicii medicale, Edit. Medicală, București, 1988.
44. TINETTI MARY E. — New Engl. J. Med., 1989, 320, 16, 1 055—1 059.
45. VOSE G.P., KEELE D.K. — J. Gerontol., 1978, 33, 204—208.
46. WICKHAM C.A.C. — Br. Med. J., 1989, 6 704, 889—892.
47. WILSON P.W.F. — New Engl. J. Med., 1985, 313, 17, 1 038—1 043.
48. ZBRANCA E. — Med. internă (Buc.), 1989, 5, 425—430.
49. ZIEGLER R. — Therapiewoche, 1985, 35, 972—982.
50. ZIEGLER R. — Therapiewoche, 1985, 35, 3 019—3 027.
51. *** — Rheumatic Alter diagnostische und therapeutische Probleme, Therapiewoche, 1984, 34, 1 829—1 839.
52. *** — Consensus Conference on osteoporosis, J. Am. Med. Assoc., 1984, 252, 799—802.
53. *** — Ostéoporose. Réunion F.M.C., Rev. Prat. (Paris), 1986, 8, 407—426.
54. *** — A propos des ostéoporoses, Documenta Ciba-Geigy, 1985.
55. *** — Documenta Ciba-Geigy, 1988, 10.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE NEFROLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

PROGRESE ÎN TERAPIA LITIAZEI RENALE ȘI BILIARE

N. URSEA

Ultimul deceniu marchează o adevărată revoluție în terapia litiazei renale și biliare prin introducerea unor metode neinvazive, de distrugere sau extirpare a calculilor renali sau biliari.

Astăzi, metoda numărul unu o constituie *litotripția extracorporală*, care permite distrugerea de la distanță a unor structuri solide în corpul uman, așa cum sînt calculii urinari și biliari, prin concentrarea asupra lor a undelor de șoc, de o anumită formă, amplitudine și intensitate.

Termenul de *litotriție* a fost introdus în medicină în anul 1890 și înseamnă distrugerea pietrelor urinare numai pe cale endovezicală.

Pentru distrugerea pietrelor pe cale extracorporală se utilizează, în prezent, termenul de *litotripție*. Această idee a fost emisă pentru prima oară în 1955 într-un patent rus. Interesant este faptul că acest patent nu a descris numai principiul metodei, dar și detalii privind construcția acestui dispozitiv folosind descărcări electrice între doi electrozi, focalizînd undele de șoc cu o oglindă eliptică și localizînd calculul cu raze X venind din două direcții diferite.

Această idee a distrugerii unui calcul dur prin unde de șoc exterioare, fără a leza rinichiul, vezica biliară sau alte țesuturi este reluată în 1972 de un grup de fizicieni și medici aflați în vacanță pe malul lacului Constantz și care, cu acest prilej, au elaborat un program măreț de cercetare.

Anul 1980 reprezintă finalizarea studiilor și concretizarea ideii expuse prin punerea la punct de către C.H. Chaussy — Universitatea din München a primului litotriptor extracorporal prin unde de șoc (firma Dornier) și se efectuează prima litotripție extracorporală. Acest lucru a fost posibil grație marilor progrese care s-au realizat în domeniul electronicii și al transductorilor piezoelectrici. Se deschide astfel o nouă etapă modernă în tratamentul litiazei urinare și biliare.

În anul 1985, un nou tip de litotriptor „piezoelectric" și cu reperaj ultrasonic, conceput de J. Dory (firma EDAP), a fost introdus în practica medicală.

Pînă la ora actuală, numărul bolnavilor care au beneficiat de litotripție extracorporală este mult mai mare pentru cei cu litiază urinară, comparativ cu cel al bolnavilor cu litiază biliară. De aceea, experiența dobîndită și rezultatele obținute sînt superioare în terapia calculilor urinari.

În România se poate aprecia că aproximativ 20 000—23 000 de bolnavi suferă anual de litiază renală. Dintre aceștia, 70%, adică 14 000—16 000, elimină spontan calculul în urma unei colici nefretice. Rămîn deci 6 000—8 000 de bolnavi care sînt tratați prin metode diferite (litotriție, nefrolitotomie percutană sau nefrostomie cu extirparea calculului).

Scanned with OKEN Scanner

Bazele fizico-tehnice ale litotripției prin unde de șoc extracorporale (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy — ESWL)

Principiul de bază al litotripției extracorporale îl constituie crearea unei unde de șoc, sau undă de presiune, și de a o focaliza pe calculul urinar sau biliar.

Propagarea undelor de șoc între generator și calcul se face într-un sector anatomic, numit *zonă de tir*, și care nu comportă decît părți moi: piele, mușchi și grăsime.

Odată parcursă zona de tir, undele de șoc ating din plin calculul și eliberează energia lor în interiorul acestuia, creînd o forță de constrîngere de 1 000—1 100 de atmosfere.

Impulsurile repetate fracturează, apoi fărîmițează calculul în particule, care trebuie, pe cît posibil, să fie sub 1 mm diametru.

În orele și zilele care urmează, aceste particule se elimină progresiv prin ureter. Eliminarea este favorizată de o cură de diureză, care este cu atît mai necesară, cu cît rinichiul nu este complet debarasat de toate fragmentele de calculi.

Pentru a înțelege mai bine mecanismul zdrobirii calculilor vom prezenta cîteva date sumare despre undele de șoc.

O substanță solidă se sfărîmă dacă se aplică asupra ei o presiune de constrîngere superioară unei valori minime de rezistență, pe care o numim sarcină de rupere. Ruptura se obține la presiuni de constrîngere inferioare dacă se aplică alternativ, decît dacă se aplică în mod continuu. Dacă presiunea de constrîngere nu a atins valoarea minimă a sarcinii de rupere, atunci nu se produce zdrobirea, indiferent de numărul ciclurilor impuse.

S-a dovedit că un exces de putere determină o fragmentare mai grosolană a structurii solide respective decît dacă această putere este mai bine adaptată sarcinii de rupere.

Presiunea de constrîngere exercitată asupra unui corp solid poate fi pozitivă (compresie) sau negativă (tracțiune). Constrîngerea (C) se însoțește întotdeauna de o deformare relativă $\Delta l/l$ și vice-versa. Dacă E este modulul de elasticitate al substanței respective, atunci $C = E \times \Delta l/l$ (fig. 43).

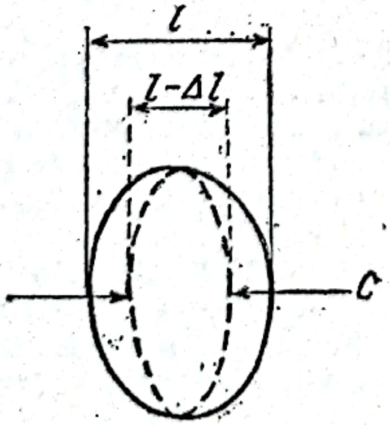


Fig. 43 — O constrîngere *C*, aplicată pe o structură solidă, se însoțește de o deformare $\Delta l/l$.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul litotripției extracorporale, fragmentarea nu este obținută prin contact direct, ci de la distanță, la presiunea transmisă asupra substanței care trebuie zdrobită. Transmisia presiunii se realizează prin undele cunoscute sub denumirea de unde elastice.

Orice variație de presiune, orice deplasare elementară produsă într-un punct al unei structuri se propagă plecînd din acest punct sub formă de unde zise elastice. Dacă se analizează forma lor exactă și frecvența lor, aceste unde poartă denumiri diferite: unde acustice, ultrasunete, unde de șoc etc. Cu toate acestea, aceste varietăți ale undelor elastice se supun aceloraşi principii de propagare și sînt guvernate de aceleași ecuații.

Viteza de propagare depinde de natura mediului ambiant: aproximativ 300 m/secundă în gaze, 1 500 m/secundă în lichide și 3 000 pînă la 10 000 m/secundă în solide.

Mediul în care se propagă undele elastice este sediul a două fenomene importante:

— o *deformare* (distorsionare) *relativă*, însoțită de o constrîngere corespunzătoare. Acești doi parametri depind însă de puterea specifică a undelor (fig. 44);

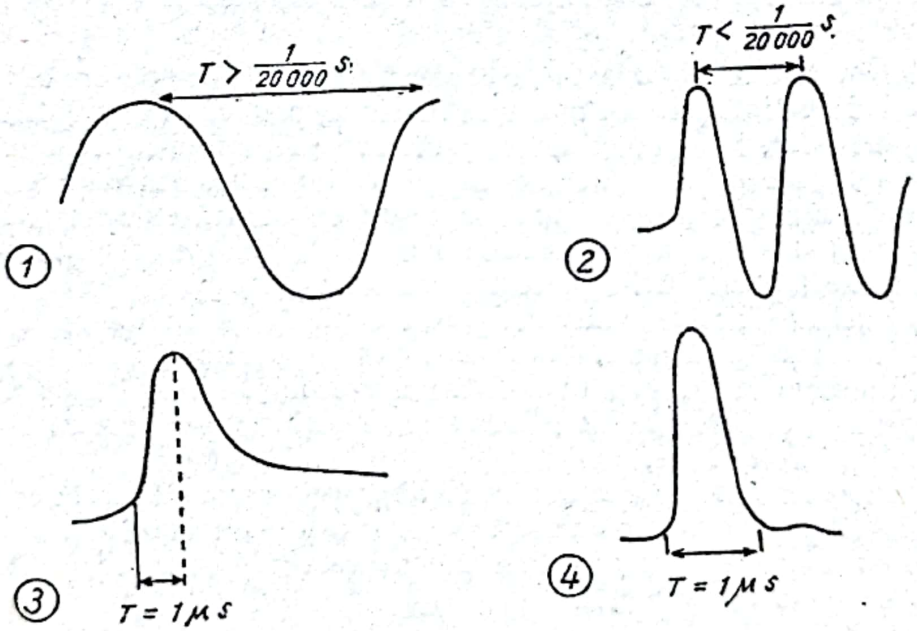


Fig. 44 — Diferite tipuri de unde elastice.
1 — unde acustice; *2* — unde ultrasonore; *3* — unde de șoc; *4* — impulsuri clasice ultrascurte (sistem al litotriptorului).

— o *deplasare globală* în jurul punctului de repaus (inert); această deplasare este proporțională cu rădăcina pătrată a semnalelor, intensității și duratei acestora (fig. 45 a, b).

Pentru a distruge un calcul trebuie să fie atinsă obligatoriu intensitatea minimală a presiunii de constrîngere. Spre exemplu, dacă se dorește o presiune de constrîngere de 500 kg/cm², presiunea de constrîngere cu care se pot zdrobi cei mai mulți calculi, atunci intensitatea necesară la nivelul calculului va fi:

$$I = 1\,500 \text{ waţi/cm}^2$$

Ţinînd însă seama de fenomenele de reflexie la nivelul interfeţelor, fenomenele de absorbţie şi difracţie, trebuie socotit că numai 15% din intensitate parvine pînă la focarul respectiv.

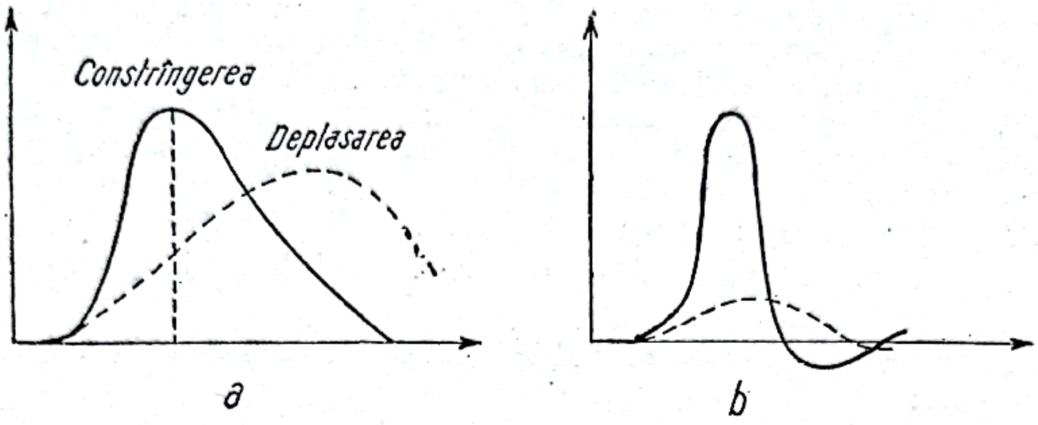


Fig. 45 — Curbele constrîngerii şi deplasării unei structuri solide, supusă unei unde elastice.
a — unda de şoc; *b* — impulsuri ultrascurte (generator piezoelectric).

Intensitatea undelor elastice trebuie să fie suficientă, pentru a fi eficientă. În acelaşi timp însă, puterea medie să fie slabă, pentru a evita încălzirea excesivă a ţesuturilor. Riscul încălzirii impune tiruri cu impulsuri scurte. Pentru a evita traumatizarea ţesuturilor, se impune ca amplitudinea deplasărilor să fie redusă la minimum; deci, trebuie impulsuri cu durată extrem de scurtă; în sfîrşit, pentru a obţine o concentraţie mare de energie pe calcul într-o zonă limitată, unda trebuie să fie perfect focalizată.

În concluzie, aceste fenomene care trebuie bine controlate se înscriu în favoarea utilizării undelor elastice, care dau impulsurile de foarte scurtă durată, uşor de concentrat, capabile să sfărîme calculii, fără deplasare şi fără traumatisme tisulare. Cele mai bune rezultate se obţin folosind impulsuri cu o durată de ordinul a 1 μs.

Proprietatea fizică necesară pentru litotripţie extracorporală este ca unda de şoc să atingă o presiune cu valori de mai multe ori 100 bari.

Pentru distrugerea unui calcul sînt necesare aproximativ 1 000 de unde de şoc, fie 1 undă pe secundă.

Tipurile de generatoare ale undelor elastice. Problema care a ridicat numeroase dificultăţi a fost aceea a selecţionării sursei undei de şoc, cu atît mai mult, cu cît într-o primă fază existau aproape 24 de posibilităţi.

În prezent, există două mari categorii de generatoare:

1. *generatoare cu sursă punctiformă*, la care undele generate dintr-un punct mic sînt sferic divergente şi sînt apoi refocalizate prin intermediul unor oglinzi sau lentile;

2. *generatoare cu sursă dispersată*, la care impulsurile sînt emise de la o suprafaţă ale cărei puncte vibrează sincron (sursă coerentă), concentrarea undelor fiind asigurată de caracterul sferic al suprafeţei emiţătoare.

Reperarea calculului reprezintă o altă problemă care a trebuit să fie rezolvată în construirea litotriptoarelor. În general, se folosesc două sisteme pentru evidenţierea pietrelor: radiologia convenţională şi ecografia.

Scanned with OKEN Scanner

Tipurile de litotriptoare

Indiferent de variantă, toate litotriptoarele sînt compuse din patru module principale: o sursă de energie, un aparat care permite focalizarea undelor, un mediu care transmite undele şi un sistem de localizare a calculilor.

În raport cu sursa undelor de şoc, dar mai ales cu sau fără folosirea căzii de baie, au fost deja construite mai multe tipuri de litotriptoare, care pot fi grupate în două generaţii.

Litotriptoare din prima generaţie. Este meritul firmei Dornier (Műnchen), care a iniţiat cercetări de pionierat privind litotripţia.

Unda de şoc la primul litotriptor construit se produce prin descărcări de scîntei sub apă. Pentru aceasta se utilizează o bujie de aprindere de înaltă tensiune (20 000—30 000 kV), care este descărcată în apă („cadă de baie") în focarul unui reflector de formă elipsoidală. Acesta readuce unda produsă sub formă de unde de presiune focalizîndu-le pe calculul respectiv prin deplasarea bolnavului în cadă.

Din păcate, undele de şoc sînt dureroase pentru bolnav, ceea ce obligă la efectuarea anesteziei generale.

Acest tip de litotriptor este destul de simplu, fiabil, furnizează o energie foarte mare a undei de şoc, care ajunge pînă la 1 000 de bari, superioară altor modele. Manipularea tehnică este însă foarte costisitoare.

Litotriptoare din generaţia a doua. Termenul de generaţie a doua nu se referă la modul de producere a undei de şoc, ci numai la faptul că litotriptoarele din această generaţie nu necesită „cada de baie" (tabelul LXXXIII).

Există în comerţ trei tipuri de litotriptoare, în raport cu modul de producere a energiei undelor de şoc.

— *Litotriptorul Dornier* (Műnchen). Acest aparat a fost construit în cooperare de către firma Dornier (cu experienţă în litotripţie) şi firma Philips (fruntaşă în diagnostic imagistic, inclusiv urologic). Rezultatul l-a constituit construcţia unui aparat multifuncţional, de diagnostic şi terapie, prin încorporarea tehnologiilor avansate (radiologie urologică, cistoscopie, terapie endourologică şi litotripţie extracorporală cu unde de şoc nedureroase).

La baza producerii de energie prin unde de şoc la acest aparat stă acelaşi principiu folosit la litotriptorul din prima generaţie, şi anume descărcarea de scîntei, datorită combinării unui semielipsoid umplut cu apă cu un electrod. Impulsul generat în focarul primar al semielipsoidului umplut cu apă produce evaporarea rapidă a apei, care generează unda de şoc. Datorită formei elipsoidale a aplicatorului, unda de şoc se concentrează în focarul secundar (în corpul bolnavului) şi dezintegrează calculii. Transmiterea undei de şoc în corpul bolnavului se face prin intermediul unei perne cu apă. Presiunea aplicată este monitorizată şi controlată de microprocesoare.

Sistemele cu undă de şoc Dornier optimizate oferă posibilitatea practicării litotripţiei fără anestezie, poate cu o medicaţie analgetică.

Eliberarea undei de şoc cu dublu impuls reduce durata tratamentului cu pînă la 50 %.

Localizarea exactă a calculului reprezintă o condiţie esenţială pentru litotripţia extracorporală cu undă de şoc. Pentru aceasta, litotriptorul Dornier foloseşte un sistem radiologic de înaltă performanţă şi prelucrare digitală a

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXXXIII

Litotriptoare din generația a doua

Firma/țara	Generarea undelor de șoc	Focalizarea undelor	Contactul cu pacientul	Localizare	Costul aproximativ (milioane de dolari)
Dornier (Germania)	electrod	reflector elipsoidal	membrană	2 radioscopii	1,4
EDAP (Franța)	piezoelectricitate	reflector sferic	membrană	ultrasunete	0,9
Int. Biomedics (S.U.A.)	electrod	reflector elipsoidal	membrană	radioscopie rotativă	0,75
Medstone (S.U.A.)	electrod	reflector elipsoidal	membrană	radiografie	1,0
Northgate (Germania)	electrod	reflector elipsoidal	membrană	ultrasunete	0,5
Siemens (Germania)	2 generatoare electromagnetice	lentilă acustică	membrană	2 radioscopii	1,2
Tehnomed (Franța)	electrod	reflector elipsoidal	bazin	ultrasunete	1,0
Wolf (Germania)	piezoelectricitate	reflector sferic	bazin	ultrasunete	1,4

imaginii. În scopul obținerii imaginii tridimensionale a calculilor, aceasta se face succesiv, în poziție antero-posterioară și oblică și apoi este înmagazinată în memorie.

— *Litotriptorul „Lithostar" Siemens* are la bază producerea electromagnetică a undelor de șoc. În acest aparat, unda de șoc este indusă de o bobină electromagnetică de înaltă tensiune.

Energia undei de șoc este transmisă printr-o membrană metalică în contact cu apa unei lentile acustice, care permite să o focalizeze. Presiunea atinsă este de aproximativ 500 de bari, deci inferioară litotriptoarelor care au la bază descărcări de scîntei sub apă. Cu toate acestea, această presiune este suficientă pentru dezintegrarea calculilor și este foarte bine suportată de bolnav.

Pentru localizarea calculului și pentru țintirea undei de șoc se folosește ca metodă imagistică sistemul röntgen, combinat cu ultrasunete.

Pentru creșterea eficienței și preciziei tratamentului, aplicarea undelor de șoc este corelată cu mișcările respiratorii și ritmul cardiac.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lîngă utilitatea diagnostică, lithostarul permite în plus efectuarea unor procedee urologice tradiționale (explorare rőntgen a rinichilor și a întregului tract urinar, cateterizare, nefrostomie, nefrolitotomie percutană etc.).

— *Litotriptorul EDAP* funcționează pe bază de unde piezoelectrice, care sînt mai degrabă unde de presiune și a căror formă este evident diferită de precedentele.

Generatorul electrohidraulic, folosit la aparatele descrise mai sus, nu a permis un control adecvat al undei de șoc.

Instrumentul este format dintr-un cap de tratament compus dintr-un sistem ecografic de localizare a calculului și dintr-un sistem piezoelectric de distrugere (fig. 46).

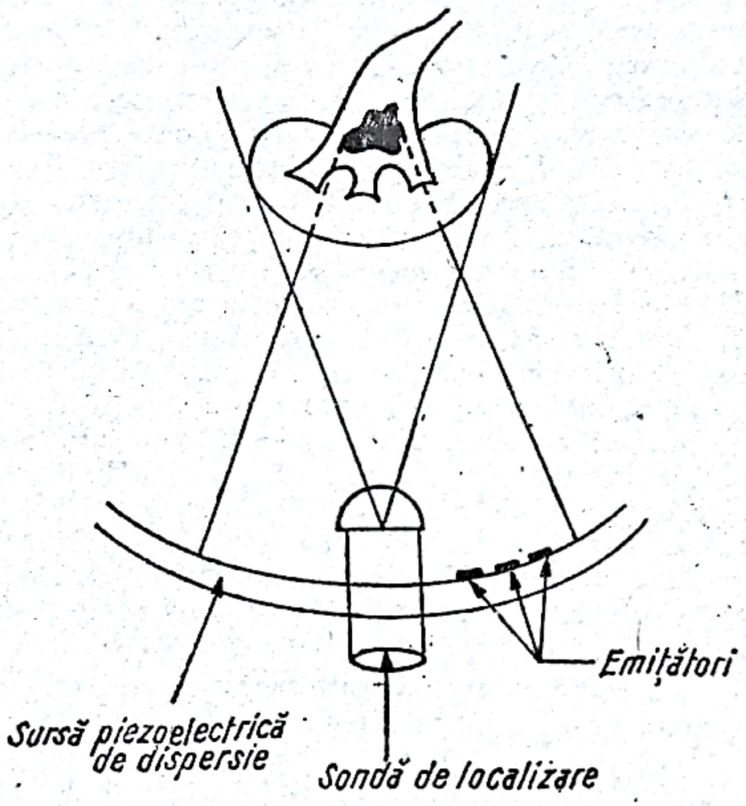


Fig. 46 — Litotriptor EDAP — schema capului de tir. Sonda centrală de 5 mHz reperează calculul, elementele piezoelectrice dispuse împrejur asigură fragmentarea.

Emițătorul este format dintr-un mozaic de 320 de cristale ceramice piezoelectrice dispuse pe o suprafață parabolică (cupolă sferică). Toți aceștia emit impulsuri elastice, riguros sincrone, astfel încît razele lor ajung simultan în centrul sferei, fără pierdere de energie, fără distorsiune, așa cum se întîmplă la sistemele reflectorizante, obținîndu-se astfel o focalizare extrem de precisă.

Suprafața emițătoare este de 10 000 de ori mai mare decît a zonei focale, ceea ce face ca și energia din această zonă să fie de 10 000 de ori mai mare decît în suprafața emițătoare.

Puterea în acest punct poate fi înaltă: 5 MW/cm².

Generatorul electric. Fiecare transductor piezoelectric este alimentat de un generator electronic independent, sincronizat printr-o sursă unică. Aceste

Scanned with OKEN Scanner

generatoare, echipate în întregime cu semiconductori, sînt fiabile și stabile, iar în caz de insuficiență a unui element, restul emițătorilor nu sînt afectați și ansamblul mașinii poate funcționa în continuare normal. Toți emițătorii sînt montați pe plăci deplasabile, ceea ce permite înlocuirea imediată și, deci, o întreținere ușoară.

Puterea generatorilor poate fi controlată global, în mod continuu, de la zero pînă la puterea maximă.

Transductorii piezoelectrici, împreună cu generatorii electronici, formează un sistem, care prezintă securitate maximă.

Ecografia de reperare a calculului. Pentru aceasta este utilizat un ecograf de tip sectorial mecanic. Sonda de reperare, timp real 5 MHz, este rigid fixată în centrul cupolei sferice. Este rotativă și poate furniza imagini în sens longitudinal, transversal și în toate oblicile posibile. Poziția focarului, în raport cu această sondă, este constantă și este reperată cu precizie pe ecranul ecografului printr-un cursor electronic. Alinierea imaginii calculului cu a focarului se face instantaneu. Vizualizarea imaginii este permanentă, chiar în timpul tirurilor. Este astfel posibil de a controla evoluția fragmentării, de a corecta imediat, dacă este necesar, poziția focarului pentru a compensa eventualele deplasări ale calculului în cursul tratamentului, fiind evitate astfel tirurile inutile. Memoria numerică încorporată permite a stoca pînă la 16 imagini diferite. Un microcalculator permite efectuarea a numeroase calcule.

Undele acustice, generate pentru reperarea și pentru distrugerea calculului, sînt transmise printr-un buzunar cu apă negazată, a cărei înălțime este ajustabilă de la pupitrul de comandă, grație unui rezervor.

Cuplarea la pacient se realizează deci prin intermediul acestei membrane elastice, flexibile, a buzunarului, impregnată cu gel. Umplerea buzunarului se poate face de la pupitrul de comandă.

Consola de telecomandă permite comandarea de la distanță a mișcărilor fine ale capului de tratament. Un microcalculator afișează pe ecran poziția focarului în spațiu, memorizează pozițiile și, ulterior, acestea pot fi reproduse grafic, redactîndu-se astfel *comptes-rendus* pe imprimate.

Bolnavul este așezat într-un pat, care permite rotația în plan orizontal, realizarea unui control radiologic printr-un clișeu simplu sau amplificator de strălucire. Acest pat permite așezarea bolnavului în orice poziție (decubit dorsal, ventral, lateral, Trendelenburg și poziția semișezînd), precum și efectuarea unor manevre endoscopice, concomitente cu litotripția (fig. 47).

Totalitatea capului de tratament este orientabilă în toate direcțiile, permițînd alegerea celui mai bun ax de tir. Energia eliberată poate fi reglată cu ajutorul unui potențiometru și atinge *in vitro* maximum 900 de bari. Cadența tirului este variabilă de la 1 pînă la 160 de lovituri pe secundă.

Unda elastică generată este frontală, extrem de rigidă, atingînd maximul său în milionimi de secundă, dar recade tot așa de repede și nu posedă componente negative notabile.

Litotriptorul EDAP este singurul aparat care permite un control precis al formei și amplitudinii undelor care fragmentează calculul după ce au trecut prin țesuturile parenchimatoase.

Întreaga energie este concentrată în banda de frecvență cea mai adecvată dezintegrării calculului. Undele acționează mai degrabă prin „eroziune" decît prin explozie, rezultînd fragmente foarte fine, ușor eliminabile.

Scanned with OKEN Scanner

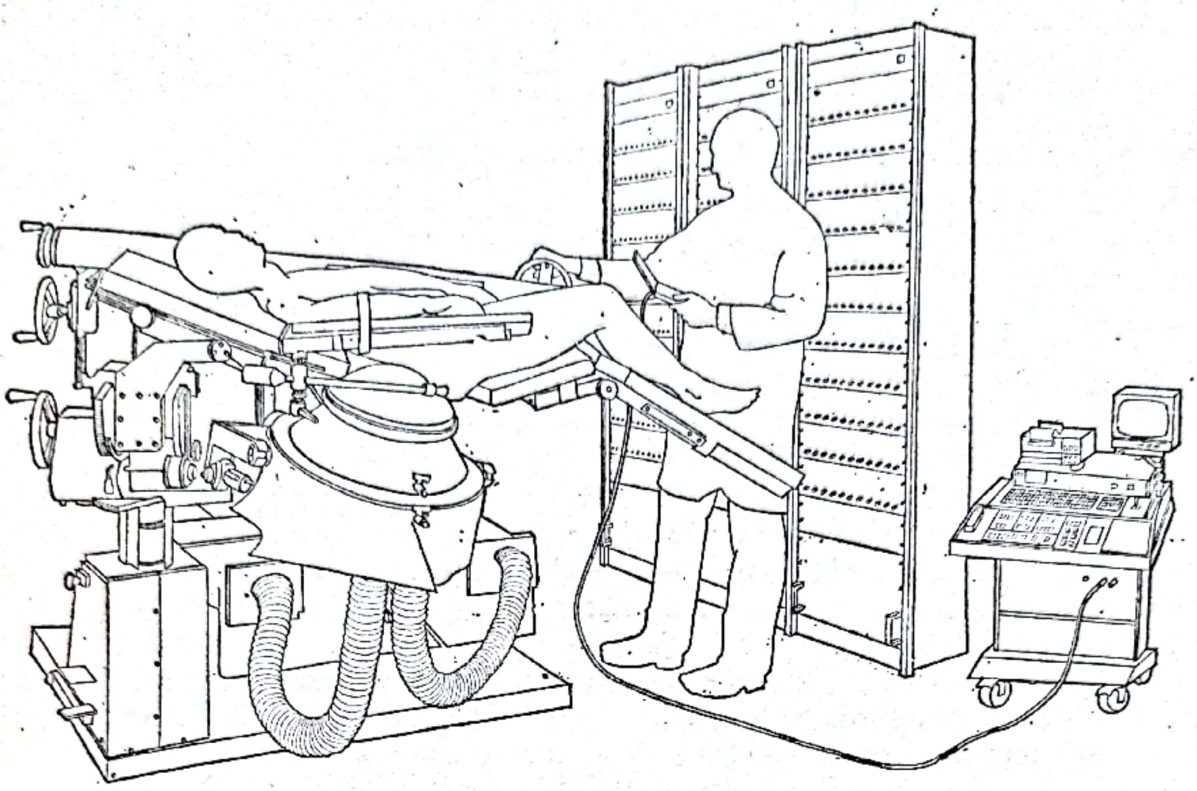


Fig. 47 — Schema litotriptorului „EDAP-LT. 01".

Datorită concentrației energiei extrem de ridicate în spotul focal și formei ideale a undei, se obțin rezultate remarcabile cu undele piezoelectrice. Astfel, *in vitro*, un calcul de 13 mm este distrus în 60 de secunde, fragmentele obținute fiind mai mici de 1 mm, iar, *in vivo*, același calcul este distrus în 5—10 minute.

Undele piezoelectrice sînt nedureroase și inofensive pentru țesuturi și mai ales pentru țesutul pulmonar și intestinal, care sînt foarte sensibile la „undele de șoc" clasice; ele nu influențează ritmul cardiac. Acest lucru a permis să se exploateze pe deplin posibilitățile generatorului și să se lucreze cu cadență de tir ridicată. Inofensivitatea acestor unde se explică prin nivelul extrem de redus al componentelor de joasă frecvență, dimensiunile reduse ale spotului focal (5/15 mm) și scăderea rapidă a energiei în afara acestuia. În plus, posibilitatea modulării energiei permite adaptarea tratamentului la constituția bolnavului și la natura calculului.

Tratamentul nu necesită anestezie, premedicație sau altă pregătire, ceea ce permite efectuarea acestuia în condiții de ambulatoriu.

Din cele prezentate mai sus rezultă că litotriptorul cu unde piozoelectrice prezintă unele avantaje față de celelalte litotriptoare.

Primul avantaj se referă la *confortul mai mare al pacientului*, justificat de:

a) absența imersiei; pacientul este așezat într-un pat confortabil, iar transmisia undelor se face prin intermediul acelei membrane elastice a buzunarului cu apă;

b) absența razelor ionizante, întrucît reperarea calculului se realizează cu ecograf de înaltă rezoluție;

Scanned with OKEN Scanner

c) durata scurtă a tratamentului, grație cadenței ridicate a tirurilor;
d) fără efecte perturbatoare asupra ritmului cardiac;
e) fără efecte dăunătoare asupra plămînilor și intestinului;
f) zgomot redus, fără vibrații;
g) fragmentare foarte fină a calculului și, deci, eliminare ușoară.

Al doilea avantaj este dat de *ușurința utilizării litotriptorului:*

a) vizualizarea permanentă pe ecran a poziției focarului, calculului și rinichiului;
b) urmărirea în totalitate a fragmentării calculului;
c) posibilitatea tratării calculilor renali, ureterali superior și inferior, vezicii urinare, veziculei biliare și canalelor biliare;
d) posibilitatea tratării calculilor radiotransparenți;
e) puterea și frecvența undei de șoc pot fi ajustate;
f) declanșarea tirului nu necesită sincronizare cu ECG;
g) telecomanda tuturor funcțiilor.

În sfîrșit, cel de *al treilea avantaj* și deloc lipsit de importanță îl constituie cel *economic*. În acest sens pledează:

a) lipsa materialelor consumabile;
b) emițătorii piezoelectrici, generatorii electronici cu semiconductori au o fiabilitate excepțională, putînd lucra mii de ore fără vreo intervenție;
c) consum electric moderat (mai puțin de 4 kW);
d) instalare rapidă în mai puțin de 8 ore;
e) necesită un spațiu de 20 m², fără instalații speciale; o singură priză de curent poate alimenta ansamblul aparatului; suprafața totală ocupată de echipament este în jur de 5 m², iar greutatea totală a sa este de 900 kg;
f) este cel mai ieftin litotriptor, din cele comercializate în prezent.

În orice caz, deosebirile între diferitele tipuri de litotriptoare privind eficacitatea se datoresc calității diferite a ultrasunetelor și formării undelor de șoc.

Litiaza renală

Tratamentul litiazei aparatului urinar superior a înregistrat în ultimul deceniu un progres remarcabil, numit de unii autori o adevărată „revoluție".

Într-adevăr, 80% din calculi pot fi tratați prin litotripție extracorporală, rămînînd numai 20% din calculi să fie tratați prin alte metode: 15% din calculi prin nefrolitotomie percutană sau ureteroscopie intervențională și 5% prin tratament chirurgical propriu-zis. Ultima metodă rămîne valabilă, în special pentru calculii coraliformi adevărați.

Pentru calculii mici, dacă sînt localizați în calice, nu este nevoie să așteptăm să se mărească și să cadă în ureter sau să se transforme în calculi coraliformi, ci vom institui un tratament cît mai precoce posibil.

Calculii care au migrat în ureter trebuie temporizați, cunoscînd faptul că 70% dintre aceștia se elimină spontan sau datorită medicației spasmolitice; numai acei calculi care rămîn blocați în ureter și sînt total obstructivi se impune a fi tratați prin intervenție chirurgicală de urgență.

Scanned with OKEN Scanner

Indicațiile litotripției. Fără îndoială, litotripția extracorporală reprezintă o metodă terapeutică seducătoare pentru bolnav și medic, datorită inocuității sale și datorită faptului că se poate face ambulatoriu, fără anestezie, este economicoasă etc. Cu toate acestea, foarte rar, se poate solda cu unele complicații grave, care necesită intervenție de urgență, dintre care menționăm: obstrucția ureterală prin fragmente și infecția urinară gravă. Iată pentru ce se impune cunoașterea indicațiilor litotripției extracorporale, pentru a nu trezi speranțe nejustificate unor bolnavi.

Luînd drept criterii volumul, compoziția chimică, localizarea calculului(lor) și permeabilitatea tractului urinar, calculii aparatului urinar superior pot fi grupați în patru categorii:

— *calculii din categoria I* sînt calculi pentru care litotripția extracorporală este foarte eficace și fără risc urologic. În această grupă intră calculii a căror compoziție chimică este alta decît cea de cistină sau de oxalat monohidratat pur, iar calea excretoare urinară este permeabilă. Volumul calculului sau calculilor trebuie să fie sub 8 cm^3, astfel încît prin fragmentare să nu producă obstrucție ureterală datorită volumului mare al fragmentelor. Este cunoscut faptul că dintr-un volum de masă calculoasă de 8 cm^3 rezultă o îngrămădire ureterală a fragmentelor de aproximativ 6 cm lungime;

— *calculii din categoria a II-a* sînt calculi pentru care litotripția extracorporală este eficace, dar cu riscul apariției unor complicații urologice după fragmentare. Se înțelege faptul că toate tipurile chimice de calculi, exceptînd calculii din cistină sau din oxalat monohidratat, intră în această categorie, iar tractul urinar este permeabil.

Calculii din acid uric — urați —, fosfați amoniaco-magnezieni, oxalați dihidratați se pretează la fragmentări excelente și permit obținerea unor rezultate spectaculoase.

Riscul complicațiilor provine din volumul de peste 8 cm^3 al calculului(lor), ceea ce duce în 20% din cazuri la obstrucție ureterală, care necesită intervenție de urgență pentru drenarea și degajarea căii excretoare (sondă ureterală, ureteroscopie și litotriție ultrasonică, nefrostomie percutană);

— *calculii din categoria a III-a* sînt acei calculi pentru care litotripția extracorporală are o eficacitate nesigură și este lipsită de riscuri urologice.

În această grupă intră calculii de talie mică (1 cm × 1 cm), cu structură densă (cistină, oxalat monohidratat pur), localizați pielocaliceal, dar drenîndu-se prost, datorită unei stenoze congenitale sau dobîndite a căii excretoare (diverticul caliceal), precum și calculii situați în ureterul lombar sau pelvin (70% succes).

În caz de insucces al litotripției extracorporale și în absența unei complicații urologice, se poate apela la o altă tehnică de tratament;

— *calculii din categoria a IV-a* sînt acei calculi inaccesibili litotripției extracorporale. Inaccesibilitatea este dată de sediul calculului (calcul în ureterul iliac, calcul caliceal superior, pe un rinichi sus situat, calcul în malpoziții renale joase) care nu permite observarea acestuia și de compoziția chimică (cistină și oxalat monohidratat pur) care rezistă la litotripția extracorporală.

În cazul în care se efectuează în prealabil unele manevre, se poate schimba categoria calculului respectiv. Astfel, un calcul ureteral lombar reîmpins în rinichi trece din categoria a II-a în categoria I sau un calcul din ureterul iliac prin aceeași manevră, trece din categoria a IV-a în categoria I.

Scanned with OKEN Scanner

Așa cum s-a văzut mai sus, un rol important îl are și compoziția chimică a calculilor. Or, se știe, în prezent, că 40—75% din litiaze sînt calcice, 5—10% urice, 5% oxalice, 1—3% cistină și restul de 5—10% au compoziție variabilă.

Nu putem finaliza clasificarea calculilor fără a preciza faptul că atitudinea terapeutică diferă în raport cu circumstanțele în care se face descoperirea calculului respectiv.

În practică există două mari circumstanțe:

a) calcul descoperit în urgență printr-o colică nefretică: acesta este un calcul care a migrat în ureter și care necesită tratament cu analgetice și anti inflamatoare: merită să se rețină pentru practica medicală și nu trebuie uitat niciodată că 70% din bolnavii cu litiază urinară elimină spontan calculul, cu prețul unei colici nefretice;

b) calcul descoperit în afara urgenței, pentru care se impun explorări multiple în vederea includerii în una din categoriile amintite; se va face o urografie, care precizează: sediul calculului, starea parenchimului renal, posibilitățile de evacuare a fragmentelor pe căi naturale; este nevoie totdeauna de un bilanț metabolic, cunoscînd faptul că în 20% din cazuri se poate preciza etiologia, iar în 80% din cazuri, litiaza apare ca primitivă; pentru aceasta, se vor face determinări privind: Ca^{2+}, Ph^{3-}, acidul uric, Mg^{2+}, citratul, dozări de PTH etc.; în caz de eliminare a calculului, este obligatorie determinarea compoziției chimice a acestuia.

Tehnica litotripției. Fără a prezenta toate aspectele legate de tehnica litotripției, vom sublinia numai unele date generale ale unei ședințe de litotripție cu litotriptorul EDAP în terapia unui calcul cu localizare caliceală sau pielică.

Pregătirea pacientului. În condițiile în care bolnavii nu primesc vreo premedicație, nu li se face anestezie de nici un fel, se impune informarea pacientului asupra manevrelor care se practică, i se prezintă aparatul și i se spune semnificația undelor de presiune etc.

Acest lucru are o mare importanță în practică, întrucît cooperarea bolnavului contribuie la reușita actului terapeutic.

Reperarea calculului reprezintă o condiție esențială; se vor analiza cu toată atenția filmele de urografie preoperatorie: poziția rinichiului comparativ cu coasta a XII-a și coloana vertebrală, precum și localizarea calculului.

Bolnavul fiind așezat pe un taburet, se va utiliza inițial o sondă manuală de 5 MHz, plasată în unghiul costomuscular, iar la nevoie lateral, perpendicular pe tegumente, pentru reperarea calculului. După aceasta, bolnavul se întinde pe pat, dîndu-se acestuia o înclinație, în așa fel încît se obține o rotunjire ușoară a regiunii lombare (fig. 48).

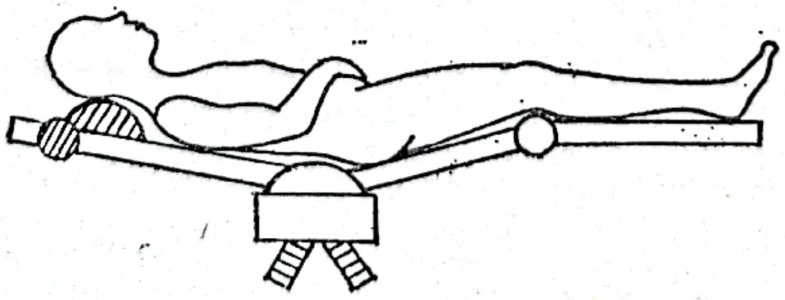


Fig. 48 — Poziția bolnavului în timpul litotripției pentru calcul renal.

Scanned with OKEN Scanner

Se face un control fluoroscopic cu memorizarea imaginii calculului, înaintea tirului, prin rotația orizontală a patului, aducînd regiunea lombară la nivelul amplificatorului de luminozitate. Odată memorizată imaginea radiologică a calculului, patul este repus în poziția de tir.

Întrucît rinichii sînt orientați în jos și în afară în raport cu planul sagital în care se efectuează reperarea ecografică, se orientează patul la aproximativ 15° în raport cu acest plan, pentru a plasa rinichiul în lungimea sa și pentru a permite o deplasare mai mare a capului tirului, în plan transversal (fig. 49).

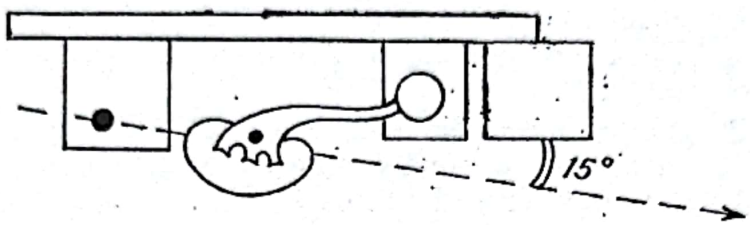


Fig. 49 — Deplasarea laterală cu 15° a patului pentru obținerea unei curse mai mari a capului tirului.

Cele două poziții, radio și tir, sînt reperate pentru a se putea trece imediat de la o poziție la cealaltă.

În aproximativ 10% din cazuri, a XII-a coastă maschează calculul. În această situație, punînd bolnavul să respire adînc, apare imaginea calculului, ceea ce ne permite să orientăm capul tirului spre capul sau picioarele bolnavului.

Alteori, este mai simplu de a face o rotație inversă a capului tirului și de a ataca calculul dintr-un ax care pleacă de la coloana vertebrală spre exterior (fig. 50). Același lucru este valabil pentru depistarea calculilor pielici extrasinusali sau din ureterul lombar.

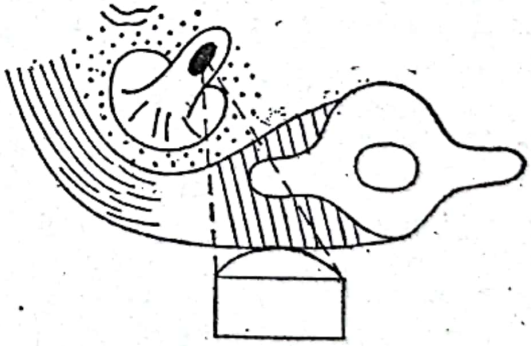


Fig. 50 — Poziția fixă „inversă" a capului litotriptorului pentru depistarea calculilor pielici extrasinusali sau ureterali lombari.

Cuplarea capului tirului la pielea bolnavului se realizează prin intermediul membranei de cauciuc a buzunarului de apă, impregnată în prealabil cu gel. Se umflă buzunarul cu apă al litotriptorului fără a întinde prea mult membrana, evitînd ecourile parazitare. Se verifică orientarea sondei centrale în plan sagital.

Se reperează ecografic corect rinichiul și calculul și numai după aceea se declanșează tirul. Se începe cu cadența de 1,25 ori/secundă pentru a observa eventualele reacții ale bolnavului și a-l familiariza cu undele de presiune.

Scanned with OKEN Scanner

În general, după 3—5 minute apare o senzaţie dureroasă, care se atenuează progresiv, astfel încît durata tratamentului poate fi de o oră şi chiar mai mult. La aproximativ 8—10% din cazuri pot să apară reacţii vagale (greţuri, vărsături, transpiraţii). În asemenea cazuri, se sistează tirul pentru 1—2 minute, bolnavul respiră adînc şi se reia apoi tratamentul. Dacă bolnavul a suportat 1,25 lovituri pe secundă, se pot încerca 2,5—5 lovituri pe secundă, iar dacă apar senzaţii neplăcute se poate reduce rapid cadenţa tirului. Practica demonstrează că se obţin rezultate superioare cu cadenţa de 1,25 lovituri pe secundă, decît cu cadenţe mai ridicate.

Se face un control fluoroscopic la 10 şi 20 de minute şi se compară cu imaginea iniţială. Dacă este necesar, tirul se continuă şi se fac alte controale la 40 şi 60 de minute.

Pe toată durata tratamentului trebuie urmărită ecografic fragmentarea calculului. Dacă s-a obţinut o bună fragmentare, este bine să se continue tirul timp de 8—10 minute cu cadenţă lentă, evitînd astfel unele urmări neplăcute.

Fragmentarea calculilor situaţi în ureter este mai dificilă (succese 50%) datorită absenţei camerei de apă împrejurul calculului, ceea ce limitează efectul undelor de presiune. În asemenea situaţii este preferabil a introduce o sondă ureterală şi de a împinge calculul în bazinet după ce s-a decolat calculul de mucoasa ureterală. Această tehnică a *flush*-ului ureteral permite împingerea a 8 calculi din 10 şi necesită ca instrumentar: cistoscop optic de 50 sau 30°, sondă ureterală 7 French cu orificiu unic distal (Porges) şi ghid ureteral 35/150 (Ingenor). Cu această tehnică piatra poate fi urcată chiar în calicele superior, sonda rămînînd pe loc pînă la sfîrşitul tirului. Trebuie avută multă grijă pentru eliminarea aerului din sondă.

În cazul în care calculul nu a putut fi împins, se utilizează una sau mai multe seringi cu soluţie fiziologică şi prin lovituri succesive asupra pistonului seringii se introduce soluţia pentru a desprinde calculul de mucoasa ureterală, care se poate chiar decola. Uneori, este nevoie de a aştepta cîteva minute; dacă nu reuşim prin această manevră endourologică, se trece la ureterotomie.

Pentru calculii ureterului pelvin şi ai vezicii urinare se procedează ca şi pentru ceilalţi calculi: reperarea ecografică şi aplicarea tirului.

Este necesar ca vezica urinară să fie plină prin diureză naturală.

Deşi calculii coraliformi au în general indicaţie operatorie, totuşi unii dintre aceştia se pretează la litotripţie extracorporală. Este vorba de calculii coraliformi care prezintă piesă pielică şi caliceală neinclavată. Litotripţia se efectuează în 2—3 şedinţe, începîndu-se cu piesa pielică (fig. 51). Dacă există riscul angajării ureterale, punerea unei sonde duble, cîteva zile înainte de tir, este utilă; ea permite reducerea edemului pielic, favorizează crearea unei camere de apă în jurul calculului şi permite eliminarea fragmentelor fără colică nefretică.

Incidentele litotripţiei. Sînt puţine şi ele pot fi corectate destul de rapid.

Ruptura buzunarului. Este cauzată de manevre greşite în momentul în care se rotează patul pentru control radiologic. Se poate corecta prin schimbarea membranei de cauciuc.

Scanned with OKEN Scanner

Pana sondei ecografice a capului tirului şi care corespunde de multe ori dereglării acesteia. În acest caz, ea poate fi schimbată în 10 minute.

Pana generatorilor electronici necesită înlocuirea, care este uşoară şi rapidă, fără a întrerupe litotripţia.

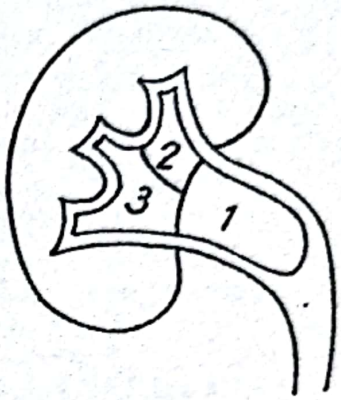


Fig 51 — Litotripţia calculilor pielocaliceali. Se tratează întîi piesa pielică *(1)*, apoi piesele *2* şi *3*.

Complicaţiile litotripţiei extracorporale. *Obstrucţia căii excretoare renale.* Se poate întinde de la calice şi pînă la vezica urinară, antrenînd rapid infecţia urinară secundară, cu localizare în parenchimul renal, generînd chiar abces renal. În cazul apariţiei abcesului renal, se impune — din păcate — nefrectomia.

Obstrucţia căii excretoare este cea mai gravă complicaţie şi necesită drenarea de urgenţă a ureterului.

De fapt, procentul incidentelor şi complicaţiilor litotripţiei creşte semnificativ în raport cu volumul calculului. Astfel, 1/3 din pacienţii cu calculi al căror volum depăşeşte 8 cm^3 prezintă colici nefretice serioase, accidente febrile, care necesită antibioticoterapie, iar 1/4 dintre aceştia necesită un gest endourologic după litotripţia extracorporală.

Hematoame renale. Apar în cazul aplicării unui număr prea mare de unde de şoc sau cu o durată prelungită. Aceste hematoame se pot evidenţia la *scanner* şi, în general, au o evoluţie favorabilă, în sensul că se resorb destul de bine.

Inflamaţia sau infecţia parenchimului renal adiacent, preexistentă oricărui tratament. În aceste condiţii, aplicarea litotripţiei extracorporale favorizează propagarea infecţiei, cu apariţia eventuală a unui abces renal, greu de tratat. De aceea, înaintea oricărui tratament, se impun investigaţii urografice, ecografice, bacteriologice şi eventual antibioticoterapie susţinută.

Rezultatele litotripţiei extracorporale. Făcînd o medie a rezultatelor comunicate de diferite centre de litotripţie pe miile de cazuri cu litiază a aparatului urinar superior, se poate afirma că 80% din aceşti bolnavi beneficiază de această terapie.

În general, pentru 25—26% dintre bolnavi a fost nevoie de două şedinţe de litotripţie, 3% din pacienţii respectivi au suferit o endoscopie secundară, iar 0,3% — o intervenţie chirurgicală pentru ablaţia calculului.

Scanned with OKEN Scanner

Rezistența calculilor urinari la undele de șoc este în funcție de mai mulți factori:

— *duritatea pietrei:* acest factor nu este însă determinant; calculii duri răspund deseori la terapia menționată, pe cînd cei mai puțin duri sînt rezistenți;

— *conținutul în proteine* nu joacă un rol mai mare;

— *structura internă* joacă un rol important: formele radiale, concentrice sau radiale și concentrice sînt cele mai sensibile la undele de șoc, în timp ce structurile „neorganizate" sînt cele mai rezistente;

— *compoziție chimică* a calculilor, de care depinde cristalizarea și structura internă, diferitele tipuri și subtipuri de calculi sînt astfel mai mult sau mai puțin sensibile la litotripția extracorporală.

Cunoașterea, înainte de tir, a tipului sau structurii calculului permite modularea indicațiilor și conducerea mai bună a litotripției.

Alte metode de tratament ale litiazei renale. Pentru calculii din categoria a IV-a, metoda de tratament indicată este *nefrolitotomia percutană* și *ureteronefroscopia intervențională*. De asemenea, calculii din categoria a II-a beneficiază de aceleași metode, cu o eventuală completare prin litotripție extracorporală la 3—4 zile după nefrolitotomia percutană.

Nefrolitotomia percutană a fost efectuată pentru prima dată în 1976, iar ureteronefroscopia intervențională, în 1983.

Secvența: nefrolitotomie percutană și apoi litotripție extracorporală este cea mai recomandabilă, operația inversă fiind mult mai riscantă.

Nefrolitotomia percutană, după J.W. Segura și colaboratorii din clinica Mayo-Rochester, se execută în felul următor: se introduce un ac cu lumen, sub control radiologic, în bazinetul renal, după care se împinge prin el un ghid metalic flexibil, care se dirijează spre ureter. În același timp se pune un cateter ureteral pentru localizarea bazinetului; apoi, un balon dezumflat este trecut deasupra ghidului metalic pînă în bazinet; umflarea acestui balon permite deschiderea căii de acces (fig. 52 A, B, C, D).

Cînd acesta este suficient de larg, un endoscop adaptat la rinichi, nefroscop cu fibre optice, este împins în bazinet în fața calculului. Calculul este apo retras sub vedere directă, grație microinstrumentelor, în timp ce un cateter ureteral cu balonaș împiedică fragmentele de calcul să treacă în ureter (vezi fig. 52 C, D).

Dacă este un calcul de dimensiuni mai mari, se utilizează în prealabil litotriptorul pentru a fragmenta calculul în mici fragmente, care vor fi apoi retrase fie cu pensa, fie prin aspirație.

Dacă piatra nu este în bazinet și este localizată în calice sau în ureterul proximal, atunci se utilizează endoscopul cu fibre optice flexibile.

Avantajul acestei metode rezidă în scurtarea duratei de spitalizare cu 60%, permițînd bolnavului să intre în activitate după o săptămînă.

În intervenția chirurgicală clasică, spitalizarea era de aproximativ o săptămînă, cu 3—4 săptămîni de convalescență. Deci, procedeul descriscris permite o economie de 40%.

Scanned with OKEN Scanner

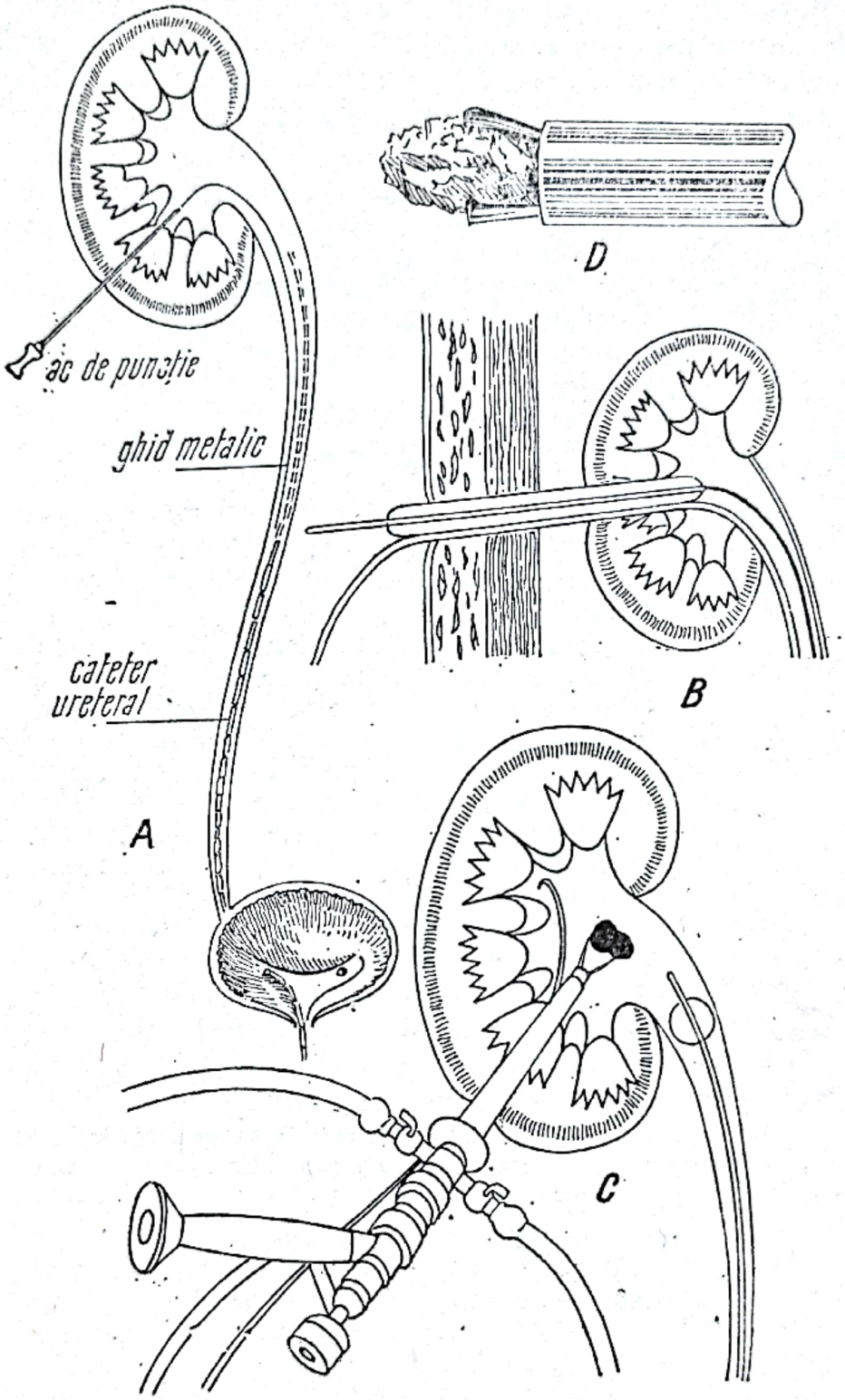


Fig. 52 — Tehnica nefrolitotomiei percutane.

Ureteronefroscopia, descrisă de J.L. Huffman și colaboratorii de la Universitatea Southern California — Los Angeles, reprezintă cea de a doua metodă de tratament modern al calculilor cu localizare în ureterul inferior.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru aceasta, un endoscop, flexibil sau rigid, după caz, este introdus prin vezică în ureterul inferior (fig. 53). Ca și în precedentul procedeu, dacă piatra este de dimensiuni mici, este retrasă direct sau după fragmentare.

Ureteronefroscopul poate fi introdus pe toată lungimea ureterului, pînă în bazinet, în unele cazuri.

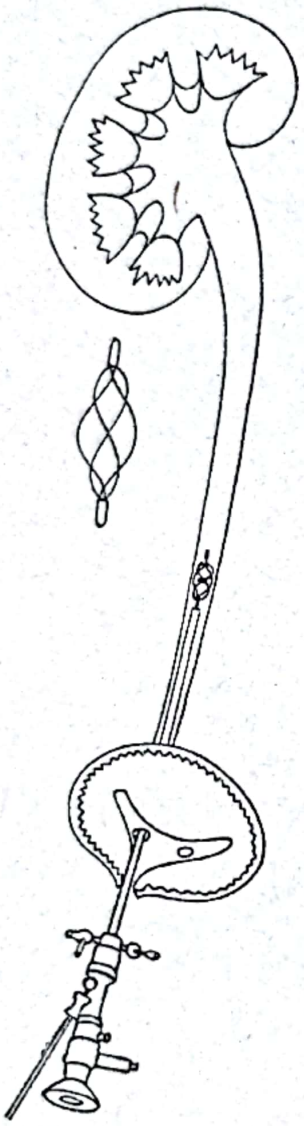


Fig. 53 — Tehnica ureteronefroscopiei.

Această metodă este puțin traumatizantă, bolnavul poate fi externat după 2—3 zile și poate intra în activitate după o săptămînă.

Procedeele endourologice, menționate mai sus, pot fi practicate în caz de eșec sau de rezultat imperfect al unei litotripții extracorporale (calcul din categoria a III-a).

Uneori, recurgerea la metode endourologice poate fi excepțională pentru a trata o complicație urologică după litotripție extracorporală, mai ales dacă indicațiile acesteia au fost corecte (calcul din categoria a II-a).

Intervenția chirurgicală rămîne să fie practicată numai în cazul calculilor coraliformi, compleți și ramificați.

Indiferent însă de metoda de tratament utilizată, orice bolnav cu litiază urinară trebuie să fie în prealabil corect explorat și făcute toate eforturile pentru a preciza cauzele și mecanismele de producere ale calculilor, cu atît mai mult cu cît este cunoscut faptul că recidivele sînt frecvente.

Este posibil ca în următorii ani să se realizeze progrese tehnice mai mari, în sensul construirii unor litotriptoare care să permită microfragmentare, litotriptoare cu unde de șoc variabile, litotriptoare de contact prin laser etc.

Performanțele obținute în prezent prin aceste noi metode de tratament ale litiazei ridică două probleme importante:

1. există riscul de a scădea interesul pentru cercetări epidemiologice și etiopatogenice ale litiazei, acesta fiind sufocat de progresul tehnic;

2. refuzul bolnavilor de a mai respecta regimul igieno-dietetic, de a neglija medicația, preferînd să trăiască cum trebuie, decît să suporte aceste restricții, mai ales că litotripția nu necesită anestezie, este nedureroasă, se poate face în ambulatoriu etc.

Se produce o inversare a atitudinii terapeutice obișnuite, și anume „este mai ușor a trata decît a preveni".

Cu toate progresele înregistrate de aceste metode moderne, nu trebuie uitat însă că 80% din bolnavii cu litiază urinară pot fi tratați, fără intervenție chirurgicală, numai cu regim dietetic și medicamente. De altfel, este știut că cel puțin 90% din bolnavii cu litiază renală prezintă tulburări metabolice și în acest caz logica dictează de a le corecta. Pentru aceasta se va creș-

Scanned with OKEN Scanner

te aportul hidric la 2,5—3,5 litri pe 24 de ore și vor fi surpimate excesele alimentare de calciu, sodiu, oxalat și purine. În cazul în care bolnavul prezintă factori de risc pentru litiază, se vor lua toate măsurile de a-i înlătura.

Litiaza biliară

În țările dezvoltate, 10—15% din populație prezintă litiază biliară. Anual, mai mult de 1 500 de pacienți la un milion de locuitori cu litiază biliară simptomatică suferă o intervenție chirurgicală de extirpare a calculului.

Odată cu descoperirea litotriptorului s-a introdus o nouă metodă de tratament a litiazei biliare.

In vitro, rezultatele cercetătorilor efectuate au demonstrat că undele de șoc extracorporale pot dezintegra toate felurile de calculi biliari. Numărul undelor de șoc necesare dezintegrării depinde de mărimea și compoziția calculilor. Dacă litiaza calcică biliară este tot așa de bine distrusă ca și litiaza renală, calculii din colesterol însă sînt mai greu de distrus. Fără a depinde de compoziția calculului, fragmentele care rezultă din litotripție au mărimi variabile, între 1 și 8 mm. Referitor la eficacitatea undelor de șoc, nu există diferențe semnificative între cele produse prin descărcări de scîntei (Dornier) și cele prin acțiune electromagnetică (Siemens). O condiție esențială privind eficiența litotripției este legată de precizia localizării undelor de șoc, care nu trebuie să fie mai mare de ± 1 cm.

In vivo, după experiența dobîndită pînă acum, litotripția prin unde de șoc extracorporale este un procedeu sigur și relativ eficace pentru distrugerea calculilor biliari din coledoc, ficat și veziculă biliară.

Rezultatele litotripției extracorporale sînt diferite în raport cu localizarea calculilor.

— *Calculii coledocieni* sau *intrahepatici* se pretează la acest tratament mai bine decît cei cu localizare în vezicula biliară. Și în aceste cazuri însă, litotripția a fost efectuată atunci cînd nu puteau fi utilizate papilotomia endoscopică sau litotriția mecanică.

Întrucît mărimea fragmentelor restante este mare, necesită un tratament adjuvant, care constă în extracție endoscopică după papilotomie, efectuată tot endoscopic.

— *Calculii veziculei biliare* pot fi tratați prin litotriție extracorporală, însă necesită o selecție a pacienților pe baza unor criterii menționate în tabelul LXXXIV.

Aceste condiții le îndeplinesc numai aproximativ 20—30% din pacienți. În timp ce criteriile de selecție menționate mai sus pot fi obținute prin examene eșalonate (sonografie, stimularea contracției veziculei biliare printr-un prînz de probă, radiografia abdomenului), tomografia computerizată oferă posibilitatea de a face distincția între calculii de colesterol și calculii pigmentari. Ea permite, de asemenea, de a evidenția chiar calcificări asemănătoare cojii de ou, care scapă radiografiei abdominale.

Precizarea compoziției calculilor biliari este absolut necesară întrucît fragmentele care rezultă sînt mari, iar extracția lor pe cale endoscopică nu este posibilă. De aceea, în cazul calculilor din colesterol, se combină litotripția extracorporală cu litoliza pe cale orală. Pentru aceasta, se impune adminis-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXXXIV

Selecţia pacienţilor pentru litotriţia extracorporală a calculilor veziculei biliare

Criteriul	Motivul
1. Bolnavi cu istoric de colici biliare şi simptomatologie prezentă	—
2. Volum limitat al calculilor — Calcul solitar ⩽3 cm diametru — Calculi multipli nr.⩽3, diametre ⩽1 cm	— Limitare necesară dată de volumul fragmentelor restante
3. Concreţiuni necalcifiate (radiografie pe gol)	— Resturile calcare nu pot fi dizolvate
4. Contractilitate normală a veziculei biliare, ilustrată de reducerea suprafeţei cu 30—50% după prînzul de probă	— Contractilitatea veziclulei biliare este necesară pentru litoliză pe cale orală —profilaxia recidivelor
5. Absenţa ţesuturilor pulmonare în calea transmisiei undelor de şoc	—
6. Absenţa dezordinilor sanguine netratabile	—
7. Absenţa sarcinii	—

tiarea, cu o săptămînă înainte şi timp de trei luni după litotripţie, a acizilor urso- şi chenodezoxicolic, în doze de 7—8 mg/kilocorp/zi din fiecare acid în parte, administrate seara la culcare.

În general, pentru distrugerea calculilor biliari sînt necesare 1 200 de unde de şoc, timp de 45 de minute, cu un voltaj al generatorului de 16—18 kV, bolnavul fiind în decubit ventral.

Din experienţa acumulată, litotripţia biliară se poate însoţi de unele *efecte secundare* sau *complicaţii*, care nu ţin însă de undele de şoc. Dintre acestea menţionăm:

— creşteri mici sau moderate ale unor enzime: transaminaze, fosfataze alcaline, gamma-glutamiltranspeptidază, amilaze;

— macrohematurie slabă, cu durată foarte scurtă, de cele mai multe ori sub o zi, în 2% din cazuri;

— colici biliare în 30—35% din cazuri, în primele zile şi luni;

— inclavarea calculului în ampula Vater, urmată de pancreatită biliară în 2—3% din cazuri şi care necesită sfincterotomie.

Rezultatele litotripţiei extracorporale a litiazei biliare diferă. Astfel, s-au obţinut succese în 80% din cazuri, dacă era un calcul solitar, şi în 20—30% din cazurile cu calculi multipli.

Problema dificilă, care nu este încă rezolvată în prezent, este aceea a recidivelor, care nu pot fi prevăzute.

* * *

În concluzie, litotripţia extracorporală cu unde de şoc a adus şi va aduce mari beneficii terapiei litiazei urinare şi biliare. Cercetările care se efectuează în prezent pe diverse meridiane ale globului cu litotriptoare au furnizat mari speranţe privind aplicarea lor şi în alte domenii.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, P. Russo și colab. de la Memorial Sloam-Kettering Cancer Center din New York au studiat efectul undelor de șoc asupra creșterii celulare. Pentru aceasta au expus culturi de celule de melanom uman și celule de cancer al prostatei de șobolan la unde de șoc. Rezultatul acestui experiment a demonstrat că undele de șoc sînt toxice pentru celulele tumorale, întrucît au dus la diminuarea viabilității acestora.

Asemenea cercetări se efectuează asupra reproducerii, creșterii osoase etc.

În 1990 s-a împlinit un deceniu de la introducerea terapiei cu unde de șoc și avem convingerea că bilanțul care se va efectua cu acest prilej va fi deosebit de pozitiv, deschizînd noi căi de cercetare și vor apărea noi arme de luptă împotriva altor boli, necruțătoare pentru ființa umană.

Bibliografie

BAGLEY H.D., HUFFMAN L.J., LYON S.E. — Urologic endoscopy, A manual and atlas, Brown and Sons, 1985.

CHAUSSY C. și colab. — Extracorporeal schockwave lithotripsy: new approach in the treatment of kidney stone disease, Karger, 1982.

CLAYMAN V.R., CASTANEDA-ZUNIGA W. — Techniques in endourology: a guide to the percutaneous removal of reanl and ureteral calculi, Techniques in Endourology, 1984.

DEFENIL P., RATAJEZAK A., DUBOS B., LOBEL B. — Ann. Urol., 1987, 21, 4, 235—239.

LE DUC A. — Le traitement des calculs de l'appareil urinaire supérieur. La stratégie pour années 1990.

LE DUC A. — Gaz. Méd. Fr., 8 IV. 1987, 8—13.

PREMINGER M.G. — La recherche, 1988, 199, 19, 618—625.

RICHLE A.R., NEWMAN C.R. — Principles of extracorporeal shockwave lithotripsy, Churchill Livingstone, 1986.

SACKMANN M., DELINS M., SAUERBRUCH T., HOLL J., WEBER W., IPPISCH E., HAGELAUER U., WESS OT., AEPP W., BRENDEL W., PAUMGARTNER G. — New Engl. J. Med., 1988, 318, 7, 393—396.

STARTZ M., RAMBOW A. (MAGENU) — Méd. Hyg. (Genève), 1988, 46, 2 535—2 537.

VALENCIAN G., DORY J., VEILLON B., MUNAZ R., DEFOURMESTRAUX N., CHARTON M., BRISSET H. — Ann. Urol., 1987, 21, 3, 151—158.

WICKHAM A.E.J., MILLER A.R. — Percutaneous renal surgery, Churchill Livingstone, 1983.

*** — Abstracts of the VI-th World Congress on Endourology and ESWL.

*** — Dornier Medizintechnik GmbH — News, User Letter Issue, II. 1988.

*** — EDAP — International Urinary Extracorporeal Lithotripsy, V. 1988.

*** — EDAP — International Biliary Extracorporeal Lithotripsy, VI. 1988.

*** — Prospecte litotriptoare: Dornier, Siemens, Therasenics, EDAP.

Scanned with OKEN Scanner

DATE ACTUALE PRIVIND PATOGENIA, PROGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR URINARE

I.C. ION, Maria LUNGU

În ultimii 10 ani, rezultatele unui număr mare de studii clinice, inclusiv terminarea unor studii de lungă durată, au clarificat variate aspecte ale infecțiilor urinare, modificînd sau schimbînd chiar unele concepte tradiționale în acest domeniu.

A rezultat, în primul rînd, că infecția tractului urinar reprezintă cea mai frecventă infecție bacteriană a omului de toate vîrstele, incidența și sechelele infecțiilor urinare, ca și conduita diagnostică și terapeutică variind mult în funcție de sexul și vîrsta bolnavilor (9, 22, 25, 26, 38, 40, 45, 52). La nou-născuți prevalența este de 1% cu raport masculin/feminin de 1,5/4, la preșcolari de 2—3% cu raport 1/10, la școlari—de 1—2% cu raport 1/30, la vîrsta productivă — de 2,5% cu raport 1/50, la vîrstnici (65-70 de ani) locuind în familie — de 20% cu raport 1/10, la vîrstnici de peste 80 de ani locuind în familie — de 30% cu raport 1/2 și la vîrstnicii spitalizați sau căminizați — de 30% cu raport 1/1.

Aproape 20% din femeile cu uroculturi sterile din urina obținută prin puncție suprapubiană au peste 10 000 de germeni pe ml în uroculturile efectuate din urina prelevată la mijlocul jetului de micțiune spontană (49). Pe de altă parte, pare dovedit faptul că numărul bacteriilor coliforme, semnificînd infecție urinară acută simptomatică la femei, poate fi mult mai mic decît 100 000/ml în aproape jumătate din numărul total al cazurilor (51). Piuria apare astăzi slab corelată cu infecția urinară, existînd și independent de aceasta și putînd lipsi în infecția urinară definită (1,3, 51).

Istoricul și datele clinice nu pot diferenția interesarea înaltă, renală, de infecția urinară joasă și nici infecția urinară de sindromul uretral la femei. Acest aspect este deosebit de important dacă se are în vedere că infectarea rinichiului (pielonefrită) și a prostatei necesită tratamente diferite față de cele aplicate infecției superficiale a peretelui vezical (cistită). Pare astăzi să se fi concluzionat definitiv asupra imposibilității diferențierii cît de cît sigure a infecției urinare înalte și respectiv joase, pe baza datelor oferite de investigația neinvazivă (3, 23, 36, 37, 51, 57), reprezentată de determinarea anticorpilor specifici antimicrobieni prin teste de hemaglutinare și aglutinare microbiană directă, evidențierea anticorpilor fixați pe bacteriile patogene și a anticorpilor față de proteina Tamm-Horsfall, valorile proteinei C-reactive, ale LDH și β_2-microglobulinei în urină, măsurarea capacității de concentrare urinară maximă.

Dintre diferitele propuneri de îmbunătățire a terminologiei clinice folosite pentru clasificarea diferitelor tipuri de infecții urinare pare să se bucure

Scanned with OKEN Scanner

de mai multă acceptare delimitarea a patru grupe de infecții, avînd semnificații clinice, terapeutice și prognostice diferite (49).

— Prima infecție urinară, prima bacteriurie documentată, are pentru femeile tinere semnificația de infecție necomplicată (în majoritatea cazurilor) și risc redus de recurență, avînd în vedere că mai puțin de o treime recidivează după un interval de 18 luni (50).

— Bacteriurie nerezolvată, cu uroculturi pozitive în timpul sau imediat după terapia antimicrobiană, avînd semnificații posibile multiple, îndeosebi rezistența bacteriană la antibioticul folosit, lipsa de complianță a bolnavului, infecții bacteriene mixte, cu sensibilitate diferită a fiecărui germen, reinfecție rapidă cu microbi rezistenți, insuficiență renală sau calculi (coraliformi) infectați.

— Bacteriurie persistentă, cînd după o perioadă de sterilizare postterapeutică urina se reinfectează cu același germen, datorită persistenței sursei nesterilizate de infecție avînd contact cu aparatul urinar. Cele mai infestante surse de acest tip sînt calculii urinari infectați, prostatita cronică bacteriană, rinichiul unilateral atrofic infectat, fistulele vezicovaginale sau vezicointestinale, nefropatia obstructivă, chisturile de uracă infectate, rinichiul spongios infectat, diverticulii uretrali, corpii străini.

— Bacteriurie de reinfecție, în care o nouă infecție (în general ascendentă și cu origine extraurinară) este produsă de către noi germeni patogeni, la intervale variabile, după eradicarea primei infecții urinare. Se consideră astăzi că peste 80% din infecțiile urinare recurente sînt reinfecții, avînd foarte probabil caracter de infecție secundară alterărilor mecanismelor de apărare ale organismului și tractului urinar. Continuarea eforturilor pentru o mai bună înțelegere a susceptibilității biologice față de infecția și reinfecția tractului urinar a apărut de mult timp ca imperios necesară pentru ameliorarea în continuare a tratamentului și prevenirii infecțiilor urinare.

Pe această linie, în ultimii ani au fost realizate o serie de noi progrese în ceea ce privește înțelegerea mecanismelor patogenice ale infecției urinare, a factorilor care generează susceptibilitatea la infectare și a mijloacelor de apărare generală și locală ale organismului uman (43, 45).

Factorii dependenți de virulența bacteriană au fost mai bine studiați în ceea ce privește E. coli, care intervine în aproape 90% din cazurile de primă infecție urinară dobîndită în colectivitate (în afara spitalului). Nu se cunoaște dacă un anume tip de E. coli produce mai frecvent infecția urinară pentru că este sau devine dominant în flora fecală a bolnavilor sau prezintă capacitate deosebită de infectare a tractului urinar. Mai multe sinteze recente încearcă să tragă concluzii de etapă asupra aderenței bacteriene ca factor important de virulență în patogenia infecției urinare (16, 20, 28, 29, 45, 49). Tipurile de E. coli izolate de la bolnavi cu pielonefrită acută (PNA) au o mare capacitate de aderare la celulele vaginale și uroepiteliale, în timp ce tulpinile izolate de la fete cu bacteriurie asimptomatică (BA) sau din flora fecală nu prezintă o astfel de aderență. Capacitatea de aderare este în principal mediată de așa-numitele fimbrii sau pili, apendice proteinacee, care proemină la suprafața bacteriilor ca niște peri foarte fini. Acești pili se clasifică pe baza capacității lor de a aglutina eritrocitele diferitelor specii animale și a proprietății unor zaharuri (D-manoza) de a inhiba această aglutinare. O parte din tipurile patogene de E. coli posedă pili de tip 1, care aglutinează hematiile de porc, aglutinare inhibată de D-manoză. Aceste tipuri de E. coli reacționează selectiv și specific

Scanned with OKEN Scanner

cu secvențe ale zaharurilor conținute în glicolipide și glicoproteine de pe suprafața celulelor epiteliale ale tractului urinar, determinînd aderarea bacteriilor de mucoasa urinară. O altă parte a tipurilor patogene de E. coli posedă pili de tip 2, care aglutinează cu eritrocite umane, aglutinare neinhibată de D-manoză. Bacteriile purtătoare ale unor astfel de pili reacționează cu receptori ai celulelor uroepiteliale, formați din glicoproteine.

Capacitatea cea mai mare de aderență o au bacteriile ai căror pili interacționează cu receptori uroepiteliali glicolipidici identici cu P^k sfingomielina conținută de eritrocite, ca determinant de subgrup P eritrocitar; dizaharidul terminal al P^k sfingomielinei este receptorul de care se leagă tipurile pielonefritogene de E. coli. Pilii, care se leagă specific de receptorii respectivi, sînt denumiți pili P (sau fimbrii P) și sînt prezenți în rinichi, îndeosebi în celulele tubulare, ca și în celulele uroepiteliale. Pare demonstrată relația strînsă între tipurile de E. coli cu fimbrii P și tipul infecției urinare (pielonefrită sau cistită), peste 90% din bolnavii cu pielonefrită (PN) fiind infectați cu astfel de E. coli, spre deosebire de numai 19% dintre bolnavii cu cistită acută (CA) (28, 31). Aderența bacteriilor patogene pare să fie influențată de refluxul vezicouretral, a cărui existență se corelează cu posibilitatea producerii pielonefritei chiar de către tipuri de E. coli lipsite de fimbrii P (29).

Majoritatea tipurilor patogene de E. coli posedă atît fimbrii de tip 1, cît și de tip 2. Mucusul urinar, care la nivelul vezicii este identic cu proteina Tamm-Horsfall, conține receptori manozici. Se consideră că aderența manozo-sensibilă poate fi responsabilă pentru aderarea E. coli la mucusul urinar. Dacă nu intervin și alte proprietăți adezive, bacteriile sînt eliminate odată cu mucusul și infectarea urinei nu se produce. Dacă, însă, sînt prezente capacitățile de aderență mediate de către pilii P (de exemplu), bacteriile pot să adere într-o a doua fază la suprafața celulelor uroepiteliale, ca moment important al generării infecției urinare.

Factorii extrinseci (extravezicali) de susceptibilitate la infectarea urinei la femei sînt reprezentați de factorii vezicali și uretrali. Factorii de receptivitate ai celulelor epiteliale vaginale față de colonizarea cu bacterii patogene par să fie reprezentați în principal de capacitatea de aderare a bacteriilor de suprafața mucoasă. Tipurile de E. coli izolate din urina infectată aderă *(in vitro)* mult mai ușor la celulele epiteliului vaginal al femeilor cu infecții urinare repetate, comparativ cu cel al femeilor neinfectate (42). Această aderență crescută se extinde și pentru celulele mucoasei bucale, sugerînd implicarea unui determinism genetic. S-a mai observat, de asemenea, o corelație directă între cantitatea și calitatea anticorpilor cervicovaginali, pe de o parte, și colonizarea cu germeni patogeni și infecția urinară, pe de altă parte (48). Factorii uretrali de susceptibilitate sînt mai puțin studiați. Aderența bacteriană la suprafața celulelor epiteliale uretrale, infectarea glandelor periuretrale și tulburările fluxului urinar sînt probabil importante în susceptibilitatea la infectarea urinei (58).

Factorii extrinseci de susceptibilitate la infectarea urinei la bărbați apar predominant legați de colonizarea bacteriană a uretrei. Fără riscurile de infectare legate de apropierea de mucoasa anală și de prezența introitului vaginal și beneficiind în plus de puternicele substanțe antibacteriene secretate de prostată (în principal o substanță conținînd săruri de zinc), uretra masculină apare expusă la colonizarea bacteriană mai ales în caz de prostatită cronică bacteriană. Această infecție bacteriană prostatică cronică este tot mai mult

Scanned with OKEN Scanner

considerată drept principala cauză a infecției urinare recurente la bărbați (8, 42).

Factorii intrinseci (vezicali) de susceptibilitate la infectarea urinei par să fie prezenți atît la femeile, cît și la bărbații cu infecție urinară. Se știe mai demult că introducerea bacteriilor patogene în vezica urinară a unor voluntari nu este urmată de infecție urinară, dacă evacuarea spontană a vezicii se realizează normal (14). Disfuncția vezicală neurogenă, prezența reziduului vezical și a corpilor străini cresc susceptibilitatea la infectarea urinei. În ultimii ani se află în investigare rolul altor factori intrinseci, precum mucina vezicală, glicozaminoglicanii de suprafață, anticorpii urinari și proprietățile antimicrobiene ale urinei (îndeosebi osmolaritatea ridicată și valorile extreme ale pH-ului); factorii genetici ar putea fi de asemenea importanți (43, 59).

Factorii ureterali și renali sînt reprezentați în principal de posibilitatea ascensiunii infecției urinare și de producerea și perpetuarea infectării rinichilor. Se are îndeosebi în vedere prezența sau absența refluxului vezicoureteral, calitatea peristalticii ureterale și susceptibilitatea la infecție a medularei renale. Uropatiile obstructive, scăderea irigației renale, nefropatiile primare și corpii străini uretrali și renali sînt implicate ca factori care cresc susceptibilitatea renală față de infecție (25, 38, 46).

Stabilirea prognosticului unei infecții urinare are la bază conceptul, insuficient demonstrat, conform căruia tractul urinar se prezintă și în condiții patologice ca un sistem complex, unitar, în care infecția odată apărută într-un anumit segment se poate întinde la întregul sistem. Deși în istoria naturală a bacteriuriilor și diferitelor lor tipuri de expresie clinică există încă multe necunoscute, datele care se acumulează treptat nu par să confirme întotdeauna caracterul potențial periculos al bacteriuriei persistente și recurente, riscul constituirii leziunilor infecțioase renale în condițiile coexistenței unor factori de susceptibilitate fiind — se pare — mai mic decît s-a crezut înainte. Deși bacteriuria înregistrează o prevalență foarte mare, majoritatea bolnavilor nu dezvoltă leziuni renale importante, iar atunci cînd acestea se constituie, este încă dificil de apreciat severitatea lor, procentul de 10—20% al insuficienței renale cronice (IRC) de origine pielonefritică fiind variabil și uneori contestat în diferite statistici (3,9, 17, 23, 25, 26, 35,51).

Bacteriuria poate evolua clinic simptomatic — cistită, pielonefrită, sindrom uretral, prostatită — sau asimptomatic, avînd un caracter tranzitor sau persistent.

Bacteriuria asimptomatică (BA) tranzitorie, cu germeni din flora anovaginală, are o semnificație deosebită în timpul gravidității, cînd afectează 7% din femeile însărcinate (15, 32, 62), cînd urmează unei instrumentări a aparatului urinar care poate infecta pînă la 67% dintre persoane (7, 13, 39, 53, 56, 61) sau cînd reprezintă o bacteriurie simptomatică nerezolvată, persistentă sau recurentă (3, 8, 34, 49).

Sarcina favorizează apariția bacteriuriei la femei anterior neinfectate și dezvoltarea episoadelor de PNA la 30% din femeile cu bacteriurie precoce (depistate prin două uroculturi *screening* la prima consultație prenatală și înainte de naștere), 80—90% dintre acestea putînd fi prevenite prin tratamentul bacteriuriei (9, 15, 25, 40, 50, 52, 62). Deși prognosticul matern imediat este mai puțin afectat (exceptînd unele PNA septicemice), bacteriuria asimptomatică din sarcină crește riscul fetal pentru prematuritate și riscul de mortalitate pentru nou-născut.

Scanned with OKEN Scanner

Incidența bacteriuriei asimptomatice la gravide este mai mare la femeile cu antecedente de infecție urinară în copilărie, la multipare și în caz de boli cronice (diabet zaharat, anemie hemolitică) sau vîrstă maternă mai mare (35, 60, 62, 75).

Instrumentările aparatului urinar, mai ales în mediul spitalicesc (endoscopie vezicală, endorezecție, urografie retrogradă, litotriție și chiar puncție renală percutană) pot să determine bacteriurii, după un interval de 24—48 de ore, la 67% din cei cu urine anterior sterile și la 95% din cei cu urine deja infectate și asimptomatici; dintre cei infectați, 72% devin simptomatici, sînt infectați cu bacterii rezistente și pot avea evoluții clinice severe (7, 13, 23, 39, 53, 56, 61).

Prognosticul bacteriuriilor asimptomatice diferă, de asemenea, în funcție de sediul infecției. Dispariția simptomelor, cu sau fără tratament, se produce în decurs de cîteva zile în 90% din cazurile de cistită acută și în 50% din PNA, după care bacteriuria poate deveni asimptomatică și poate dura săptămîni, luni sau ani. Acești bolnavi pot prezenta ulterior exacerbări intermitente de tipul cistitelor și pielonefritelor acute (9, 25, 30, 34, 49, 50).

Numeroase observații și studii clinice mai vechi arată că persistența timp de luni sau ani a unei bacteriurii implică, chiar în absența episoadelor urinare simptomatice, un risc crescut pentru apariția pielonefritei acute și cronice. Cercetările ultimei decade nu par să confirme integral aceste aprecieri, cel puțin pentru cazul femeilor cu aparat urinar normal. Cu toată creșterea importantă a numărului de observații și studii de lungă durată nu este posibil în prezent să se anticipeze, cu suficientă certitudine, care dintre bolnavii cu bacteriurie prelungită sau recidivantă va dezvolta leziuni renale semnificative și nici durata intervalului în care se vor realiza aceste leziuni. Faptul că majoritatea bolnavilor cu repetate PNA timp de 10 ani nu dezvoltă semne de PNC pledează mai curînd pentru relativa benignitate a bacteriuriei prelungite la adulți fără probleme urologice sau de scădere a rezistenței generale și renale față de infecții (9, 25, 34, 54, 60).

Efectele terapiei antibiotice asupra evoluției finale a infecției urinare nu sînt încă bine cunoscute, întrucît însăși istoria naturală a afecțiunii este insuficient documentată. Pare totuși aproape sigur că terapia antimicrobiană poate determina dispariția rapidă a simptomatologiei clinice, iar tratamentul profilactic al bacteriuriei reduce incidența simptomelor de infecție urinară acută. Este de asemenea, probabil ca prevenirea instalării simptomelor să anticipeze o leziune recentă adițională, întrucît terapia eficientă a bacteriuriei este asociată cu reducerea insuficienței renale (9, 34, 49, 50).

Prognosticul vital imediat atît în majoritatea PNA, cît și în pielonefrita cronică (PNC) primitivă este bun, decesul în cursul acestor afecțiuni (și în absența complicațiilor) fiind rareori observat. Prognosticul funcțional este dictat de gradul insuficienței renale asociate, însă chiar și în PNC cu IRC bolnavii pot supraviețui mult timp, deoarece, contrar altor boli renale, tratamentul pielonefritei poate duce la scăderea azotemiei (9, 25, 45, 49, 52).

În PNA secundare (uropatice), ca și în cele asociate altor nefropatii, se observă o tendință crescută la persistența sau recidiva infecției, iar riscul de cronicizare devine mult mai mare, agravînd și uropatia sau nefropatia preexistente. Astfel, uropatia obstructivă, creată de obstacole ale tractului urinar, reprezintă un factor favorizant al inducerii și întreținerii multipli-

Scanned with OKEN Scanner

cării germenilor, dar și al distrucției rapide a țesutului renal în cursul PNA recidivante. Într-un lot de 1 225 de bolnavi, operați pentru obstacole ale căii urinare înalte (10), 16% aveau urina infectată încă de la internare, realizînd în 39% din cazuri PNA tipice și în 13% PNA grave[cu insuficiență renală acută (IRA), insuficiență cardiocirculatorie, respiratorie, tulburări de hemostază sau ale stării de conștiență].

Un prognostic sever îl au și infecțiile urinare apărute la bolnavi din grupele cu risc crescut (nefropatia analgezică și siclemia, diabetul zaharat,imunodeprimații și cei cu rezistență scăzută, femeile gravide). La aceștia, evoluția se face spre PNA, adesea forma severă (de exemplu, necroza papilară din diabetul zaharat), riscul fiind crescut și prin bolile renale adiționale favorizate de boala de bază (leziunile vasculare și glomerulare din diabet etc.). Într-un lot de bolnavi cu infecții urinare primitive grave (PNA severe), internați într-un serviciu ATI (10), s-au găsit drept factori etiologici cauze urologice în 59% din cazuri (din care în 37% obstacole urinare); într-o proporție de 44% au avut antecedente neurologice (leziuni spinale, tabes, hemiplegie, scleroză în plăci) responsabile de instalarea vezicii neurogene, iar vindecarea a fost obținută în 75% din cazuri. Prezența a trei semne de gravitate se corelează statistic cu mortalitatea, generată în special de septicemiile de cauză urinară, avînd o frecvență de 10—30% în diferite statistici.

Pielonefrita cronică reprezintă o varietate de nefrită interstițială, rezultată din infecția bacteriană a rinichiului, dar bacteriuria drept criteriu al infecției urinare poate dispărea intermitent sau pentru lungi perioade, criteriile de diagnostic bazîndu-se pe variate date clinice și anatomopatologice nepatognomonice. Cînd pielonefrita cronică nu este însoțită de hipertensiune arterială, evoluția poate fi lungă și compatibilă cu o viață normală, chiar în cazul instalării IRC. Întrucît nu există nici o altă boală renală cu fluctuații așa de frecvente și importante ale funcției renale legate de episoadele de acutizare, corelarea leziunilor obstructive cu tratamentul complicațiilor poate preveni progresia leziunilor și a IRC (23, 38, 45, 49).

Tratament și profilaxie

Tratamentul și profilaxia formelor particulare de infecție urinară au beneficiat în ultimii ani de o serie de modificări și precizări.

Bacteriuria asimptomatică (BA) nu necesită tratament antimicrobian obligatoriu la fetițe și femei, putînd fi supravegheate prin uroculturi și hidratare corespunzătoare. Ea trebuie însă obligatoriu tratată la toți cei cu risc crescut de recurență și de PNA: bolnavi cu risc înalt de infecție în general [neutropenia hemopatiilor maligne și aplaziilor medulare, malnutriția proteică și calorică, scăderea fagocitozei și a sistemului complement în lupusul eritematos diseminat (LED), leucemia mielocitară cronică (LMC), anemia Biermer, splenectomia, deficitul congenital de complement, reducerea răspunsului imun în limfoame, aplazie timică, sarcoidoză și SIDA, deficitul limfocitului B în leucemia limfatică cronică (LLC), metaplazia mieloidă sau deficitul izolat de IgM și IgA]; bolnavi cu factori locali care cresc vulnerabilitatea rinichiului la PNA și PNC [diabetul zaharat, nefropatia la analgezice, sindromul nefrotic (SN), rinichiul hipertensiv, hipopotasemia, rinichiul transplantat]; bolnavi cu tipuri particulare de infecții urinare (bacteriuria

Scanned with OKEN Scanner

asimptomatică la gravide și după instrumentări urologice); bolnavi care trebuie supuși unor investigații urologice (femei cu recurențe frecvente ale bacteriuriei, bărbați — mai ales copii și bătrîni — cu obstrucții urinare, diverticuli vezicali, ureterocel, vezică neurologică, reflux vezicoureteral, bolnavi cu antecedente de litiază sau coexistență a hematuriei și copii cu antecedente de infecție urinară).

Atunci cînd este necesar, tratamentul bacteriuriei asimptomatice (13, 22, 27, 28, 35, 39, 40, 52, 53, 56, 60) se face prin cure scurte (7—14 zile) de antibiotice, alese conform antibiogramei, cu control bacteriologic după 48 de ore. În caz de bacteriurie persistentă, la 48 de ore cu menținerea sensibilității, se continuă cu același antibiotic. Schimbarea antibioticului este necesară în caz de bacteriurie persistentă cu germen rezistent la antibiograma de control. Există îndoieli asupra utilității tratamentului antibiotic la vîrstnicii cu bacteriurii asimptomatice (cunoașterea lor fiind însă importantă pentru posibilitatea dezvoltării unor infecții severe cu ocazia unor instrumentări). La copii și adulți (mai ales femei) se folosește cu bune rezultate tratamentul prin priză unică de antibiotic. Bacteriuriile asimptomatice care complică refluxul vezicoureteral și alte uropatii obstructive pot beneficia de tratament supresiv sau profilactic de lungă durată.

Bacteriuriile asimptomatice și infecțiile urinare la gravide beneficiază de o conduită terapeutică relativ unitară (18, 32, 34, 45, 49, 52, 62). Se preferă, în general, terapia parenterală, în bolus, cu antibioticul indicat de antibiogramă și permis în condiții de sarcină. Controlul bacteriologic al urinei după primele 24—48 de ore de terapie este obligatoriu. După sterilizarea urinei (obținută prin cure scurte de 10 zile), gravida este urmărită prin *screening* urinar bacteriologic lunar, pînă la naștere, și în prima lună post-partum. Insuccesul tratamentului ține de regulă de existența unei infecții pielonefritice oculte, care poate să necesite uneori prelungirea antibioticoterapiei timp de 2—6 săptămîni. Nu există pînă în prezent un fundament științific pentru stabilirea duratei terapiei antimicrobiene; o durată minimă eficace se realizează empiric și prin supravegherea pentru fiecare cură de sterilizare a urinei. Pentru cazurile de cistită, mai frecvente în perioada puerperală, tratamentul antimicrobian este similar celui din BA în cazul în care se începe imediat după apariția simptomatologiei clinice. Sterilizarea urinei după primele 2—3 zile de tratament reprezintă și o indicație (relativă) cu privire la localizarea joasă a infecției, absența invaziei renale sau prezența unor germeni rezistenți. Durata tratamentului nu depășește în general șapte zile și efectul poate fi amplificat prin asigurarea unei diureze zilnice în jur de 2 000 ml. În caz de PNA, pentru conduita terapeutică se are în general în vedere dacă gravida a prezentat sau nu antecedente de PNA. Gravidele cu antecedente pielonefritice se află în situația de bacteriurie de reinfecție sau persistentă, în timp ce gravidele fără antecedente pielonefritice au de regulă o primă infecție favorizată de sarcină. Tratamentul antimicrobian al PNA reprezentînd o primă infecție urinară, se realizează fără așteptarea rezultatelor uroculturii prin antibiotice, administrate timp de 10—14 zile, în primele 2—3 zile de preferință parenteral sau în perfuzii, cel mai bine în condiții de spitalizare.

Antibiograma germenilor cultivați din urina prelevată înainte de începerea tratamentului și după 2-3 zile de tratament permit corelarea evoluției clinice și bacteriologice și stabilirea indicațiilor pentru eventuala schimbare

Scanned with OKEN Scanner

de antibiotice. Posibilitatea dobîndirii rapide a rezistenței de către unii germeni gramnegativi și înlocuirea celor inițiali prin alții rezistenți, dar din aceeași specie, trebuie avută în vedere.

Tratamentul PNA la gravidele care au antecedente pielonefritice (în aceeași sarcină sau anterior acesteia) utilizează adesea cure de durată intermediară sau prelungită (2—6 săptămîni), continuată prin efectuarea lunară obligatorie a uroculturilor și relizarea, după 6—12 săptămîni post-partum, a urografiei intravenoase, pentru descoperirea unor eventuali factori favorizanți ai recurenței și a unor indicatori de PNC. În unele cazuri, cura de antibiotice trebuie să fie continuată prin profilaxia de lungă durată cu doze reduse vesperale de nitrofurantoină, de exemplu. Realizarea unei igiene genitale deosebit de atente poate să contribuie la prevenirea colonizării bacteriene a vaginului, care precedă de regulă diferitele tipuri de recurențe ale bacteriuriei din sarcină. Avînd în general același spectru microbian și caracter monoetiologic (4, 32, 34, 40, 49, 50, 62), bacteriuriile asimptomatice, ca și cistitele și pielonefritele gravidelor, răspund prin sterilizarea urinei în peste 70% din cazuri, indiferent de antibioticul folosit. Neavînd efecte teratogene cunoscute, sulfamidele (sulfizoxazol), ampicilina-amoxicilina, nitrofurantoina și unele cefalosporine (cefaclor, cefradin) pot fi folosite pentru tratamentul infecției urinare la gravide. În ultimul trimestru de sarcină, sulfamidele trebuie evitate, din cauza riscului unor complicații pentru nounăscut (hiperbilirubinemie cu icter nuclear) și de asemenea nitrofurantoina.

Tratamentul cistitei acute (23, 36, 37, 57) la femei negravide cu prim episod urinar infecțios se face prin doză unică de antibiotice, de preferință în bolus. Indicațiile acestui tip de terapie cu biseptol, negram, nitrofurantoin, ampicilină-amoxicilină, sulfizoxazol privesc femeile cu episoade rare de cistită sau cistită aparent legată de actul sexual, fără diabet zaharat sau boală renală cunoscută, cu acces ușor la îngrijire și supraveghere medicală și debut recent (sub 10 zile) al simptomatologiei. Acest mod de tratament este contraindicat pentru bărbații care prezintă de regulă un risc crescut al bacteriuriei persistente sau de reinfecție (necesitînd terapie de durată medie sau lungă).

Cistitele repetate sînt de cele mai multe ori reinfecții, favorizate de stenoza uretrală și reziduu postmicțional important, la bolnavi cu diverticuli vezicali, la bolnave cu rupturi de perineu și, uneori, ele apar îndeosebi corelate cu particularități de reactivitate ale epiteliului vezical.

Tratamentul pielonefritei acute la femeile negravide, ca și la bărbați, depinde de caracterul secundar (însoțind o uropatie obstructivă) sau primar al infecției parenchimului renal, identificarea factorilor favorizanți și predispozanți avînd caracter de concomitență cu tratamentul antimicrobian (3, 23, 30, 34).

Tratamentul antimicrobian al primului episod de PNA are o durată medie de 10—14 zile și se realizează cu ampicilină, biseptol, negram, nitrofurantoină (pentru E. coli, Proteus, enterococ, streptococ) și mai rar prin asociere cu aminoglicozide (pentru Klebsiella, Enterobacter) sau cefalosporine (pentru E. coli, Klebsiella și Proteus, rezistenți la antibioticele uzuale). Neexistînd date sigure cu privire la durata optimă necesară efectelor bactericide urmărite, se recurge la controale bacteriologice repetate la 2—3 zile în timpul tratamentului și 1—3 săptămîni după terminarea lui. Bacteriuria nerezolvată sau persistentă necesită tratament similar cu cel folosit pentru

Scanned with OKEN Scanner

al doilea episod de PNA. Schimbarea antibioticului este dictată de rezultatele uroculturilor și evoluția clinică. Un tratament prelungit poate fi necesar în cazul bolnavilor diabetici sau cu anomalii structurale renale (tabelul LXXXV).

TABELUL LXXXV

Alegerea antibioticului în funcție de agentul patogen (21, 52)

Germen	Antibiotice de elecție	Alternative	Asocieri medicamentoase pentru germenii rezistenți
E. coli	Sulfizoxazol Trimetoprim + Cotrimoxazol Acid nalidixic Nitrofurantoin Ampicilină	Gentamicină (Kanamicină) Norfloxacin (Enoxacin) Cefaclor (Cefradin, Cefazolin)	+ Ampicilină
Pseudomonas aeruginosa	Gentamicină (Kanamicină, Amikacină) Norfloxacin (Enoxacin) Carbenicilină	Fortum	Colistină Tobramicină
Piocianic	Gentamicină (Amikacină) Azlocilină		+ Carbenicilină + Colistină
Proteus	Ampicilină (Amoxicilină) Acid nalidixic Nitrofurantoin Trimetoprim + Cotrimoxazol	Kanamicină (Gentamicină) Cefaclor (Cefradin)	+ Carbenicilină + Gentamicină Carbenicilină
Klebsiella	Nitrofurantoin Trimetoprim + Cotrimoxazol Acid nalidixic Ampicilină	Gentamicină (Kanamicină) Fortum (Cefaclor, Cefradin)	+ Ampicilină + Kanamicină
Enterococ	Norfloxacin (Enoxacin) Acid nalidixic	Cefaclor (Cefradin, Fortum) Ticarcilin (Azlocilin, Pipericilin, Mezlocilin)	
Stafilococ	Gentamicină (Kanamicină, Amikacină) Oxacilină (Cloxacilină, Nofacilin) Amikacină	Fortum (Cefaclor, Cefradin) Ciprofloxacin	
Streptococ	Ampicilină (Amoxicilină, Penicilină G) Norfloxacin (Enoxacin)		

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul antimicrobian la al doilea episod de PNA (3, 35, 60, 62) vizează bolnavi cu spitalizări recente sau manevre instrumentale urologice, cu risc crescut de infecție cu germeni rezistenți. Pînă la obținerea antibiogramei, se recurge la antibiotice cu spectru larg, preferabil administrate parenteral în primele zile. Întrucît pe lîngă E. coli agenții patogeni pot fi reprezentați de Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Pseudomonas sau stafilococ, este adesea necesară o durată prelungită de 3—6 săptămîni a tratamentului antibiotic. Explorarea unei eventuale anomalii urologice se realizează concomitent cu efectuarea tratamentului antimicrobian.

Tratamentul patogenic (3, 23, 26, 60) este obligatoriu în toate PNA secundare și vizează suprimarea cauzelor care favorizează și întreține infectarea urinei. Se folosesc mijloace medicale pentru corectarea factorilor legați de diabetul zaharat, gută, hipertensiunea arterială (HTA) sau mijloace chirurgicale pentru eliminarea litiazei urinare, stenozelor uretrale, adenomului de prostată, refluxului vezicoureteral etc. Cînd corectarea chirurgicală necesită temporizare, se poate folosi (în continuare tratamentul cu scop de sterilizare a urinei) un tratament supresiv de lungă durată (6 luni—2 ani). Riscul existenței sau apariției unor bacterii rezistente face necesară determinarea concentrației urinare a antibioticelor, pentru selectarea celor cu cel mai favorabil raport de concentrare. Rezistența cvasitotală a unor germeni poate obliga la o conduită terapeutică diferențiată de tratare a episoadelor acute, simptomatice sau însoțite de bacteriemie, cu sau fără tratament supresiv sau dezinfectant urinar în rest, evitîndu-se cît se poate colonizarea tubului digestiv și a tractului urinar cu noi specii, rezistente la antibiotice.

Tratamentul antimicrobian al pielonefritelor acute grave (3, 15, 23, 62) se asociază obligatoriu cu tratamentul insuficiențelor pluriviscerale ale șocului infecțios și, imediat ce este posibil, cu tratamentul obstacolelor urinare, avînd în vedere că 59% din cazuri au cauze urologice (dintre care 37% obstacole urinare). Eșecul tratamentului antimicrobian și antișoc poate să necesite precipitarea intervențiilor urologice.

Tratamentul infecției urinare la bolnavi cu situații sau probleme urologice depășește cu mult limitele disciplinei urologice, interesînd în mare măsură activitatea interniștilor, neurologilor, generaliștilor și a altor specialități medicale. Bacteriuria asimptomatică și simptomatică la bolnavii care au suportat diferite manevre instrumentale urologice și infecția urinară a bolnavilor cu sondă vezicală permanentă reprezintă două aspecte deosebit de actuale ale infecțiilor urinare (13, 23, 35, 53).

Bacteriuria asimptomatică (5, 7, 23, 61) după cateterism vezicoureteral sau alte instrumentări urinare pare să beneficieze și de o terapie antimicrobiană preventivă, chiar dacă concluziile diferitelor studii sînt departe de a fi unanime.

Studiile care constată rezultate pozitive indică un procent favorabil, deși diferit, al bacteriuriilor postinstrumentale, în funcție de modalitatea aplicării terapiei preventive cu doză unică, în bolus, de antibiotice. Pentru bolnavii cu urine anterior sterile s-a înregistrat bacteriurie la 35% din totalul celor tratați anterior instrumentării, la 10% din cei tratați simultan și la 16% din cei tratați ulterior instrumentării (52, 53). Rezultatele cele mai bune par a fi obținute la cei tratați concomitent cu manevra instrumentală

Scanned with OKEN Scanner

și această diferență pare să existe și pentru cazul bolnavilor cu urină anterior infectată, la care proporții de 43%, 15% și 33% sînt corelate cu administrarea de antibiotice înainte, în timpul și după instrumentare (13, 23, 61). Durata optimă a tratamentului pare să fie scurtă (7, 56, 60), în bolus, pentru cei cu urină anterior sterilă și de 3—14 zile, sub control bacteriologic, pentru cei cu urine anterior infectate. Cea mai puțin corectă conduită pare a fi tratamentul antibiotic de lungă durată.

Infecția urinară a purtătorilor de sondă vezicală amenință 25% din totalul bolnavilor (3, 23, 61, 62), factorii principali de risc fiind sexul feminin, durata sondajului, boala subiacentă și lipsa de îngrijire a sondelor. Cea mai mare parte a infecțiilor au un caracter clinic benign, fără febră, cu tendința de a dispărea după scoaterea sondei; bacteriemii cu germeni gramnegativi se înregistrează doar la 1—2% din totalul celor cu bacteriurie. Tratamentul profilactic constă în reducerea numărului sondajelor, asigurarea asepsiei și a drenajului închis cu poziție declivă a urinei. Atunci cînd sonda trebuie menținută mai mult de două săptămîni se poate folosi ca alternativă sondajul *„en va-et-vient"* în condiții de strictă asepsie și sub control antibiotic în cură scurtă, aplicat simultan sau imediat după introducerea sondei. În caz de persistență a bacteriuriei și în lipsa unor factori de risc bacteriemic, este indicată abstinența terapeutică, întrucît antibioticoterapia este în genere ineficace și generatoare de germeni din ce în ce mai rezistenți (56, 62).

Tratamentul pielonefritei cronice include măsuri specifice și măsuri generale (30, 38); în cadrul celor specifice se includ mijloacele medicale și chirurgicale. Mijloacele medicale se centrează pe identificarea cît mai corectă și promptă și eradicarea infecției urinare, urmată de prevenirea recurenței acesteia. Antibiotice și chimioterapice, specific indicate de antibiograma germenilor identificați prin urocultură (18, 24, 34, 45, 47, 49), se administrează atît pentru episoadele acute, cît și pentru încercarea de eradicare a infecției cronice asimptomatice, cu o durată prelungită sau similară celei folosite pentru tratamentul PNA sau BA. Singurele diferențe mai importante sînt impuse de existența insuficienței renale (2, 6) (tabelul LXXXVI). Folosirea terapiei antimicrobiene de lungă durată este, din păcate, deseori necesară pentru prevenirea reinfecției, situațiile clinice specifice determinînd tipul și durata unei astfel de terapii.

Imposibilitatea eradicării infecției face uneori necesară terapia antimicrobiană supresivă de lungă durată (6 luni și peste) folosindu-se mai ales biseptolul, nitrofurantoina și ampicilina, în doze zilnice reduse (o jumătate sau chiar un sfert din doza cu scop de eradicare) (50), adminsitrate de regulă înainte de culcare. Se mai utilizează încă dezinfecția cu metenamină (1 g × 4/zi), în asociere cu acidifierea urinei (metionină, acid ascorbic). Mijloacele chirurgicale vizează corectarea defectelor (63) care contribuie la producerea sau întreținerea infectării urinei (îndeosebi cele care produc uropatie obstructivă) și calculii urinari (îndeosebi cei infectați). Refluxul vezicoureteral major și — în mai mică măsură — cel mediu și minor pot fi avute în vedere pentru corecție chirurgicală la bolnavii cu răspuns suboptimal la tratamentul medical (55). De regulă, orice intervenție chirurgicală corectoare este precedată de două zile de terapie antimicrobiană, cînd urinele sînt sterile, și urmată de minimum 14 zile de antibiotice la bolnavii cu urina infectată (12,30).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXXXVI

Clasificarea antibioticelor după modalitatea de aplicare în insuficienţa renală (26)

Tipul de eliminare	Nefrotoxicitate	Antibiotice	Indicaţii	Modificarea schemei terapeutice
Renală şi extrarenală	Fără	Penicilină G Oxacilină Cefalosporină Eritromicină Etambutol PAS Cotrimoxazol (cu prudenţă)	Antibiotice de elecţie	Reducerea moderată a dozelor sau creşterea intervalului dintre administrări (la 12 ore)
Preponderent renală	Foarte mare	Streptomicină Gentamicină Kanamicină Polimixină B Colistină Amfotericină B Unele cefalosporine Nitrofurantoin Meticilină Cicloserină	Evitate sau utilizate cu prudenţă în indicaţii absolute	Mărirea intervalului dintre administrări ($T_{50} \times 3$/la 3—9 zile) şi reducerea dozelor
Variabilă	Fără	Unele tetracicline (Doxiciclină) Acid nalidixic Rifampicină	Antibiotice de elecţie	Reducerea moderată a dozelor
Preponderent renală	Fără, dar cu alte efecte toxice	Tetracicline Cloramfenicol Sulfamide PAS HIN	Evitată utilizarea lor	—

Măsurile generale pentru minimalizarea riscului şi a progresiunii suferinţei renale se realizează prin supravegherea continuă a bolnavilor, prin efort permanent de trecere sub control a infecţiei urinare, inclusiv tratamentul profilactic la cei vindecaţi bacteriologic, şi identificarea şi tratarea promptă a complicaţiilor; posibilitatea unei HTA imediate prin hiperreninemie la bolnavi cu PNC unilaterală atrofică aduce în discuţie eventualitatea unine-frectomiei.

Bibliografie

1. ANDERSON R.W. şi colab. — J. Urol., 1983, 130, 299.
2. APPEL G.B., NEU H.C. (sub red.) — New Engl. J. Med., 1977, 276, 663, 722, 784.
3. ASSCHER A.W., BRUMFELT (sub red.) — Microbial Diseases in Nephrology, J. Wiley and Sons, Londra, 1986.
4. BAILY R.R. (sub. red.) — Single Dose Therapy of Urinary Tract Infection, ADIS Health Science Press, Sidney, Australia, 1983.

Scanned with OKEN Scanner

5. BECKER G.J. și colab. — Br. Med. J., 1986, 292, 796.
6. BENNETT W.M. și colab. — Ann. Intern. Med., 1980, 93, 62.
7. BERGMAN A. și colab. — Br. J. Urol., 1983, 55, 568.
8. BRUNNER H.S. și colab. — Therapy of Prostatitis, Zuckschwerdt Verlag, 1986.
9. CARDIFF — Oxford Bacteriuria Study Group, Lancet, 1978, 1, 889.
10. CHARTON M.S. și colab. — Sem. Hôp. (Paris), 1986, 42, 3 323.
11. CHARTON M.S. și colab. — Sem. Hôp. (Paris), 1987, 33, 2 679.
12. CHODAK G.W., PLANT M.E. — J. Urol., 1979, 121, 695.
13. COPCOAT M.J. și colab. — Br. J. Urol., 1988, 61, 302.
14. COX C.E., HINMAN F. jr. — J. Urol., 1961, 66, 739.
15. DAVISON J.M. și colab. — Lancet, 1984, 11, 651.
16. DOMINQUE G. și colab. — J. Urol., 1985, 133, 983.
17. DUNN B.R. și colab. — Semin. Néphrol., 1986, 6, 122.
18. FANG L.S.T. și colab. — Pharmacotherapy, 1982, 2, 91.
19. FICA V. — Med. Internă (Buc.), 1987, 4, 355.
20. GAUDER R.M. — J. Infect. Dis., 1985, 151, 508.
21. GLUHOVSCHI GH. — Timișoara Med., 1987, (supl.), 12, 533.
22. GLUHOVSCHI GH. — Timișoara Med., 1988, 1, 19.
23. GOWER R.E. — Br. Med. J., 1989, 298, 1, 595.
24. GREENBERG R.N. și colab. — Am. J. Med. Sci., 1980, 279, 31.
25. HULAND H. și colab. — J. Urol., 1984, 132, 936.
26. ION I.C., LUNGU MARIA — în: Mica Enciclopedie de Medicină Internă, Mogoș Gh. (red.) p. 479 și 694, 1988.
27. JACOBI P. și colab — Am. J. Obstet. Gynecol., 1987, 156, 1 148.
28. JACOBSON S.H. și colab. — J. Infect. Dis., 1985, 152, 426.
29. LOMBERG H. și colab. — New Engl. J. Med., 1983, 308, 1 189.
30. LOOSE H. și colab. (sub red.) — Pyelonephrites, Thieme Stratton, 1980.
31. KALLERIUS G. și colab. — Lancet, 1981, 2, 1 369.
32. KOMAROFF A. — Ann. Intern. Med., 1986, 255, 3 397.
33. KUNIN C.M. — Ann. J. Med., 1981, 71, 849.
34. KUNIN C.M. — Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections, ed. a IV-a, Lea and Febiger, Philadelphia, 1986.
35. MANER H., TENCE A.S. — în: Harrison — Principes de Médecine Interne, p. 466, Editions Médicales Flammarion, Paris, 1988.
36. MASKELL R. și colab. — Lancet, 1983, 11, 1 277.
37. PAPAPETROPOULOS R. și colab. — J. Infect. Dis., 1987, 14, 113.
38. PAZIN G.J. — Pyelonephritis, în: Infectious Diseases, Holprich P.D. (red.), ed. a III-a, p. 545, Harper and Row, New York.
39. PAYNE S.R. și colab. — Lancet, 1988, 86, 20, 1 123,
40. PELTECU G. — Obstet. Gynecol., 1988, 3, 199.
41. SCHAEFFER A.J. — J. Urol., 1981, 125, 215.
42. SCHAEFFER A.J. și colab. — New Engl. J. Med., 1981, 304, 1 062.
43. SCHAEFFER A.J. — Semin. Urol., 1983, 1, 106.
44. SHEEHAN G. — Am. J. Med., 1984, 76, 141.
45. SHORTLIFFE L.M.D., STAMEY T.A. — Urinary infections in adult women, în: Compbell's Urology, Walsh P.C. și colab. (red.), ed. a V-a, p. 797, W.B. Company, Philadelphia, 1986.
46. SMELLIE J.M. — Semin. Urol., 1986, 4, 82.
47. SMITH J.W. și colab. — Ann. Intern. Med., 1979, 91, 544.
48. STAMEY T.A. și colab. — Medicine, 1978, 57, 47.
49. STAMEY T.A. — Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections, Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1986.
50. STAMM W.E. și colab. — Ann. Intern. Med., 1981, 94, 251.
51. STAMM W.E. și colab. — New Engl. J. Med., 1982, 307, 463.
52. STAMM W., TURCK M. — în: Harrison — Principes de Médecine Interne, p. 1 189, Editions Médicales, Paris, 1988.
53. STARBA M. și colab — Scr. Med., 1987, 7, 401.
54. STEFA H., JACOBSON S.A. — Br. Med. J., 1989, 299, 703.
55. STEINHARDT G.F. — J. Urol., 1985, 139, 855.
56. SUTTON R. și colab. — Br. J. Urol., 1987, 59, 353.

Scanned with OKEN Scanner

57. TAIT J. și colab. — Br. J. Urol., 1985, 57, 552.
58. UEHLING D.T. și colab. — Invest. Urol., 1980, 18, 40.
59. UEHLING D.T. — Curr. Trends Urol., 1982, 2, 114.
60. VERRIER J.K. și colab. — Covert bacteriuria: long term outcome, Proceedings of the Vth International Symposium on Pyelonephritis, Rev. Infect. Dis., 1987, (supl.), 417.
61. WALTER S. și colab. — Br. J. Urol., 1978, 50, 106.
62. WILLIAMS J.C. — Bacteriuria in pregnancy, în: Microbiol. Diseases in Nephrology, Arscher W. (red.), J. Wiley, Londra, 1986.
63. WINBERG J. și colab. — Pediatr. Clin. North Am., 1982, 29, 801.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE HEMATOLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

METODE ACTUALE DE DIAGNOSTIC ÎN LIMFOAMELE MALIGNE NEHODGKINIENE

ȘT. BERCEANU, M. BADEA

Dezvoltarea tehnicilor de investigare a prilejuit evidențierea unor caracteristici biologice celulare noi, atît la celula normală, dar mai ales la celula malignă, fapt cu impact deosebit aît în cercetarea fundamentală, cît și în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor maligne.

În referatul actual vom prezenta unele metode de diagnostic în limfoamele maligne nehodkiniene.

Modalitatea de prezentare aleasă relevă treptele de diagnostic, începînd cu cel clinic, trecînd prin studiul morfologic, prin studiul markerilor de suprafață și finalizînd prin studiul cromozomilor, al ADN-ului celular și al proteinelor sintetizate sub influența unor gene.

Diagnosticul clinic este departe de a fi perimat, el fiind acela care ghidează abordarea ulterioară a cazului. Evidențierea adenopatiilor, a organomegaliilor și a simptomelor generale sau a celor ce sugerează afectarea de organ conduc la stabilirea protocolului de investigare. Diagnosticul clinic, facil în prezența adenopatiilor periferice, pune probleme deosebite în absența acestora. Pentru elucidarea diagnosticului sînt necesare investigații complexe, precum și aportul chirurgului, care să preleveze material dintr-o formațiune tumorală mediastinală, retroperitoneală, splenică sau, în cazuri mai rare, dintr-un alt organ afectat.

Diagnosticul histologic, obligatoriu pentru orice afecțiune malignă, a fost ani de-a rîndul singura modalitate de a confirma prezența leziunii de limfoproliferare malignă (32).

Problemele ce stau în fața anatomopatologului sînt multiple și nu totdeauna ușor de rezolvat. Există suficiente dificultăți de diagnostic anatomopatologic în a stabili dacă o leziune malignă aparține unui țesut limfoid conjunctiv sau epitelial (18, 28, 32). Diagnosticul între afectarea pulmonară în cadrul unui limfom sau a unui cancer bronhopulmonar cu celule în „boabe de ovăz" se bazează pe experiența histopatologului, pe de o parte, și pe folosirea unor tehnici speciale, cu anticorpi monoclonali antikeratină sau specifici pentru seria limfoidă, pe de altă parte (11).

Cea de a doua problemă ce trebuie rezolvată de către anatomopatolog este aceea de a stabili dacă limfoproliferarea prezintă caracter malign sau benign. Diagnosticul diferențial între leziuni de tipul pseudolimfom, pseudo-pseudolimfom, limfadenite virale specifice (HIV), limfadenopatia angioimunoblastică, histiocitoza sinusală cu limfadenopatie masivă, hiperplazia angiofoliculară (boala Castleman), sindromul POEMS și limfoamele maligne poate fi rezolvat adeseori pe baza manifestărilor clinice și biologice, la care

Scanned with OKEN Scanner

se adaugă experienţa anatomopatologului, dar nu rareori este necesară stabilirea caracterului clonal prin determinarea imunofenotipului sau cu ajutorul citogeneticii şi al tehnicilor de rearanjare genetică (17, 22, 32).

O altă cerinţă căreia anatomopatologul trebuie să-i facă faţă este aceea de a stabili subtipul histologic de limfom malign, fapt cu implicaţii terapeutice şi de prognostic. Subtipurile histologice, iniţial definite strict morfologic (delimitînd imprecis linia de proliferare, limfoidă/histiomonocitară — clasificarea Rappaport), prezentînd importanţă la vremea respectivă, sînt actual depăşite, fiind necesar măcar să se sugereze dacă nu să se precizeze linia de proliferare (limfocit T, B, histiocit), precum şi stadiul de oprire în diferenţiere, secundar impactului malign. Clasificarea după „formula de lucru", acceptată larg actualmente în lume, prezintă avantajul unei încadrări histologice ce sugerează linia de proliferare şi acela de a delimita limfoproliferările maligne după prognostic (fapt deosebit pentru clinician prin prisma tratamentului) (tabelul LXXXVII) (7, 15, 21, 36, 37, 40).

TABELUL LXXXVII

Clasificarea limfoamelor maligne după „formula de lucru"

Limfoame cu malignitate joasă
Limfom malign cu limfocite mici
Limfom malign folicular cu celule clivate mici
Limfom malign folicular mixt cu celule clivate mici şi cu celule mari
Limfoame cu malignitate medie
Limfom malign folicular cu celule mari
Limfom malign difuz cu celule clivate mici
Limfom malign mixt difuz cu celule clivate mici şi cu celule mari
Limfom malign difuz cu celule mari
Limfoame cu malignitate înaltă
Limfom malign imunoblastic
Limfom malign limfoblastic
Limfom malign cu celule mici neclivate

Clinica de Hematologie Fundeni a adaptat această clasificare în funcţie de posibilităţile tehnice şi de patologia întîlnită pe teritoriul României (tabelul LXXXVIII).

Deşi metoda histopatologică rămîne în continuare cheia de boltă a diagnosticului limfoproliferărilor maligne, această metodă prezintă limite atît în ceea ce priveşte diferenţierea limfoproliferărilor benigne de cele maligne,

TABELUL LXXXVIII

Clasificarea de lucru a limfoamelor maligne folosită în Clinica de Hematologie Fundeni

Limfoame cu malignitate joasă
Limfomul limfocitar B
Limfomul limfocitar T
Limfomul imunocitic B
Limfomul centrocitic B
Limfomul centrocitic centroblastic B
Limfoame cu malignitate înaltă
Limfomul plasmocitic B
Limfomul centroblastic B
Limfomul imunoblastic B
Limfomul tip Burkitt
Limfoame cu celule tip T (excepţie limfomul limfocitar)
Limfomul limfoblastic
Limfoamele histiocitare
Limfomul compus

Scanned with OKEN Scanner

cît mai ales în ceea ce privește subtipurile de limfoame maligne și seria de proliferare (24, 37).

Pornindu-se de la aceste limite și de la faptul că nu totdeauna materialul biologic este în cantitate suficientă, sau pune probleme de prelucrare histologică, s-a dezvoltat intens studiul markerilor de suprafață. Ideea acestui tip de investigație a fost sugerată de evidențierea faptului că între tipurile morfologice de proliferare malignă și stadiile de dezvoltare și diferențiere limfoidă există un paralelism relativ care se referă și la markerii de suprafață (fig.54).

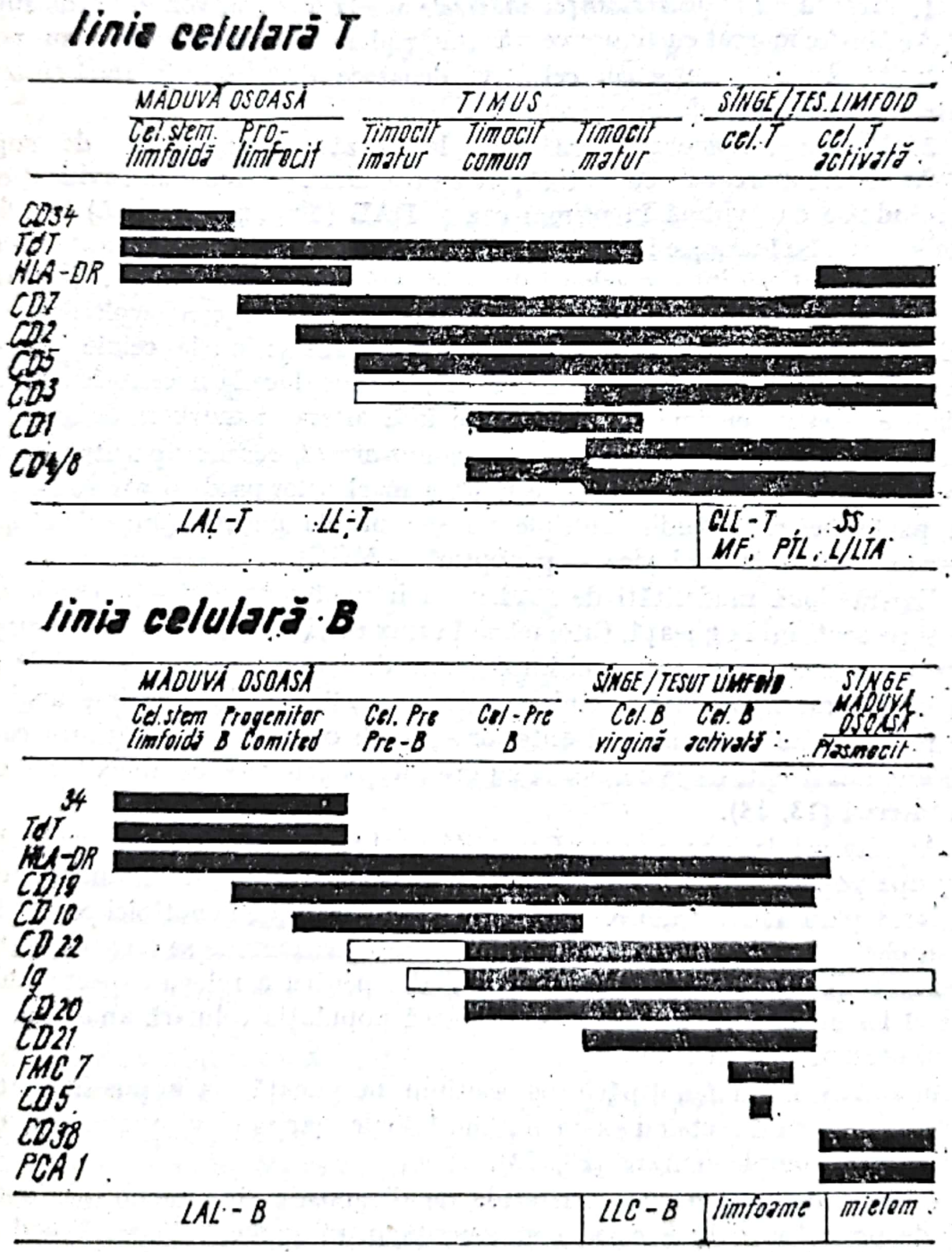


Fig. 54 — Imunofenotipul stadiilor de diferențiere normală limfoidă și corelarea cu imunofenotipul proliferărilor maligne (după *Dressler*, 1988, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția studiului imunofenotipic este marcată de trei etape tehnice: tehnica de rozetare, heteroantiserurile și anticorpii monoclonali (Ac Mo). La primele două metode, intrate de mult în arsenalul clinic, nu ne vom referi. Diferența între heteroantiseruri și Ac Mo este aceea că, dacă primele reacționează cu epitopi diferiți ai aceluiași antigen (Ag), Ao Mo reacționează cu un singur epitop al unui singur Ag.

Determinarea markerilor de suprafață cu ajutorul Ac Mo are la bază mai multe metode (8, 13, 14, 16, 20, 35).

1. *Metoda imunofluorescenței indirecte* are la bază secvența Ag de suprafață-Ac Mo-Ac marcat cu fluoresceină sau rodamină. Dezavantaj: nu poate fi folosită decît în suspensii celulare, deoarece este incompatibilă cu mulți fixatori și substanțe de contracolorare.

2. *Metoda imunoenzimatică* are la bază secvența Ag de suprafață-Ac Mo-Ac marcat fie cu biotină, fie cu o enzimă (peroxidază), evidențierea efectuîndu-se cu avidină în primul caz și DAB (diaminobenzidină) în cel de al doilea caz. Se folosește în primul rînd pe secțiuni la gheață și prezintă dificultăți de diferențiere între markerii de suprafață și cei intracelulari. Țesuturile pot fi colorate cu hematoxilină sau albastru de metilen (contracolorare), fapt ce dă relații morfologice mulțumitoare. Dezavantaj: unele celule prezintă sisteme enzimatice similare cu cele folosite, ceea ce duce la necesitatea blocării inițiale a acestor enzime, fapt ce poate însă altera și markerii de suprafață.

3. *Metoda cu imuno-aur sau imuno-aur-argint*, recent apărută, permite în primul rînd o vizualizare foarte bună a markerilor pe de o parte, iar pe de altă parte permite studii multiple pe secțiuni la gheață (imunofenotipice, citoenzimatice și morfologice — panoptică — MGG).

Există două modalități de studiere a imunofenotipului — citometria în flux și pe secțiuni la gheață. Citometria în flux are la bază analiza unei suspensii celulare prin studiul umbrei împrăștiate de trecerea diverselor celule prin fața unei surse luminoase. Celula poate fi analizată din multiple unghiuri, cele mai folosite fiind unghiul anterior — ce se corelează cu mărimea celulei — și unghiul drept, ce se corelează cu granulația celulei și complexitatea celulară internă (13, 14).

Analiza celulară prin această metodă poate duce la individualizarea unor subgrupe populaționale, subgrupe ce pot fi ulterior analizate imunofenotipic. Corelarea parametrilor morfologici celulari cu cei imunofenotipici poate finaliza în obținerea unor histograme. Folosirea acestei metode se face obligatoriu în corelație cu stadiul anatomopatologic atît pentru a releva aspectul histologic al leziunii, cît și pentru a stabili dacă populația celulară analizată este reprezentativă pentru leziune.

Folosirea imunofenotipării pe secțiuni la gheață s-a impus în practică datorită corelării directe cu examenul morfologic, dar este evident că cele două metode sînt complementare (20, 33).

Prezentăm în continuare criteriile de diagnostic imunofenotipic sintetizate de un colectiv în a cărui componență intră Picker, Weise, Wood etc. (1987) (tabelele LXXXIX, XC, XCI, XCII, XCIII).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXXXIX

Criterii de diagnostic imunofenotipic pentru malignizarea liniei B

A. EVIDENȚIEREA CLONALITĂȚII — restricția lanțului ușor K/λ

B. EXPRESIA ANORMALĂ A *Ag*

1. absența lanțului ușor pe linia celulară *B* (excluzînd centrul germinativ)
2. reactivitatea cu *Ac Mo Leu 1* a liniei celulare *B*
3. reactivitatea cu *Ac Mo L-60* a liniei celulare *B*
4. reactivitatea cu *Ac Mo 41-H* a liniei celulare *B* proliferante
5. pierderea *Pan Ag B* pe linia celulară *B*
6. absența reactivității cu *Ac Mo LFA-1* pe linia celulară *B*

TABELUL XC

Reactivitatea Ac Mo 41-H cu linia celulară B în proliferare

Ac Mo ce identifică un Ag 39 000 daltoni
Reacționează cu:

— celule mici, *B*, neproliferante (definite *Ki67* < *10%*)
- foliculi primari
- zonă „în manta"
- celule B interfoliculare
- plasmocite

— un subset de histiocite

celule B proliferante din limfoame

LM difuz mixt	67%
LM difuz cu celule mari	47%
LM limfoblastic	43%
LM cu celule mici neclivate	80%
LM folicular	82%
LM folicular și difuz	68%

Reprezintă criteriu de diagnostic dacă *Ki67* > 10%
Nu reacționează cu celule *B* proliferante reactive ale centrului germinativ Ki67 > 10%

TABELUL XCI

Criterii de diagnostic imunofenotipic pentru malignizarea liniei T

A. EVIDENȚIEREA CLONALITĂȚII — *Ac* împotriva regiunii variabile a receptorului pentru *Ag**

B. EXPRESIA ANORMALĂ A *Ag***

1. pierderea *Pan Ag T*
2. pierderea sau coexpresia *Ag* ce definesc subseturi limfoide *T (Leu 2, Leu 3)*
3. reactivitatea cu *Ac Mo Leu 6* pe linia celulară *T*
4. reactivitatea cu *Ac Mo MB-1* pe linia celulară *T*

* Teoretic posibil, practic nerealizat încă.
** Excluzînd timusul.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XCII

Studiul pierderii Pan Ag în limfoamele T

Pan Ag pierdut	Limfoame T periferice (excluzînd *Mycosis fungoides*)	*Mycosis fungoides*			Limfom limfoblastic
		Ganglioni	Tumori cutanate	Plăci şi eritem cutanat	
Leu 9 (CD7)	56	*100*	*100*	64	6
Leu 1 (CD5)	46	15	40	2	0
Leu 4 (CD3)	19	8	20	0	3
Leu 5 (CD2)	18	31	40	2	*17*

TABELUL XCIII

Studiul expresiei Ag de suprafaţă ce determină subseturi de limfocite T

Limfocitele T periferice exprimă fie *Ag Leu 3*, fie *Ag Leu 2 (CD4; CD8)*
Reactivitatea anormală a Ac Mo Leu 2^+, Leu 3^+ în LM de tip T

Antigen	Limfoame T periferice, excluzînd *Mycosis fungoides*	*Mycosis fungoides*			Limfom limfoblastic
		Ganglioni	Tumori cutanate	Plăci şi eritem cutanat	
Leu 3^+/Leu 2^-	58%	92%	60%	98%	11%
Leu 3^-/Leu 2^+	18%	0%	40%	0%	0%
Leu 3^-/Leu 2^-	17%	0%	0%	2%	*40%*
Leu 3^+/Leu 2^+	1%	7%	0%	0%	*49%*

Raportul între populaţiile Leu 3/Leu 2 nu este diagnostic pentru LM.

După aceşti autori, diagnosticul de malignitate poate rezulta din studiul imunofenotipic sub două aspecte:

— determinarea caracterului clonal;

— evidenţierea fenotipului anormal pentru linia celulară respectivă.

În concluzie, studiul imunofenotipic este capabil să distingă marea majoritate a limfoamelor maligne nehodgkiniene de leziunile limfoproliferative benigne. Imunofenotipul poate confirma impresia histologică de benign sau malign, crescînd astfel siguranţa diagnosticului, iar, în cazurile în care preparatele histologice sînt deficitare sau există material puţin pentru studiu, rămîne singura modalitate de a pune diagnosticul (20).

Privind în viitor este foarte probabil că vor apărea noi criterii imunofenotipice de diagnostic pentru limfoamele maligne.

Una din aceste posibilităţi este sugerată de faptul că repertoriul porţiunii variabile a lanţului β al receptorului pentru antigen al limfocitului T este mult

Scanned with OKEN Scanner

mai redus, făcînd posibilă producerea unei panel, de 20—30 de Ac Mo ce vor fi capabili să identifice majoritatea, dacă nu toate, subseturile celulare T. În procesele reactive, fiecare Ac din acest panel va recunoaște sub 5% din celulele aparținînd liniei T, pe cînd în proliferările clonale de tip T un Ac din acest panel va reacționa în exces (20).

Altă modalitate de diagnostic, ce se speră a putea fi folosită în viitorul apropiat, este aceea a producerii unor anticorpi care să recunoască antigene asociate malignității. Se citează deja Ac Mo LM 26 și LM 155, care reacționează specific cu linia celulară B din limfoame. S-a obținut, de asemenea, un heteroantiser ce recunoaște antigenul nucleolar asociat malignității, dar experiența cu acești markeri este insuficientă pentru aplicarea lor în imunodiagnosticul limfoamelor maligne de rutină (7).

Așa cum s-a menționat, criteriul de bază de diagnostic imunofenotipic în limfoproliferările maligne de tip B este stabilirea clonalității, evidențiată prin identitatea receptorului pentru antigen de pe suprafață. Biologia moleculară a speculat și ea această idee, astfel că în arsenalul stabilirii clonalității unei limfoproliferări a apărut determinarea rearanjamentului genetic al genelor, ce codifică acești receptori. Este vorba de imunoglobulinele (Ig) de suprafață în cazul limfocitului B, a dimerului alfa-beta și gamma-delta în cazul limfocitului T. Metoda are la bază tehnica de hibridizare a ADN-ului, ce permite o analiză sensibilă și de acuratețe, reproductibilă, a unor produse biologice obișnuite (1, 26, 39).

Principiul acestei metode rezidă în faptul că genomul mamiferelor nu poate cuprinde multitudinea de secvențe de aminoacizi ce pot apărea în componența Ag, astfel încît natura a făcut apel la asamblarea din secvențe de genă a genei înainte de a trece la formarea mesajului ce trebuie codificat (3) (fig. 55).

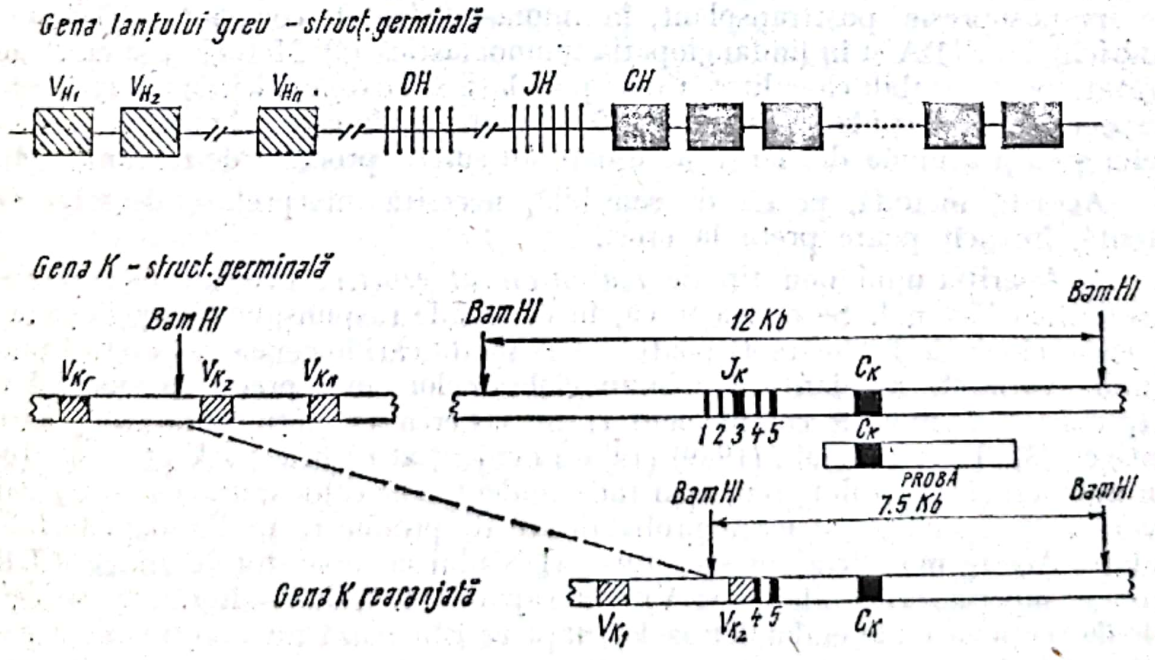


Fig. 55 — Aspectul germinativ al genei pentru lanțul greu și schema evidențierii rearanjării genei pentru lanțul ușor K.

Este cunoscut modelul rearanjării genetice a genei pentru lanțul greu, pentru lanțurile ușoare kappa și lambda, modelul fiind valabil și pentru lanțurile beta și gamma ale receptorului pentru antigen al limfocitului T.

Pe scurt, se face apel la enzime ce secționează lanțul de ADN la locuri specifice, în funcție de secvența de nucleotide (endonucleaze de restricție — Bam Hl, Eco Rl etc.) susceptibile de a se afla în imediata apropiere a unei porțiuni din gena ce suferă procesul de rearanjare genetică. Fragmentele de ADN degradate suferă un proces de electroforeză în gel de agaroză și apoi un transfer pe hîrtie de filtru, unde se hibridizează cu fragmente clonate de ADN radiomarcate specifice pentru tipul de endonuclează folosit și pentru porțiunea de genă care a suferit procesul de rearanjare (2, 4, 39).

În funcție de starea ADN-ului (dacă a suferit sau nu procesul de rearanjare genetică) fragmentele de nucleotide obținute au lungimi diferite, migrează electroforetic în zone diferite și după hibridizare au imagini autoradiografice diferite.

Metoda se aplică unei populații celulare heterogene, atît din punct de vedere al naturii celulelor, cît și al subseturilor limfoide. În cazul în care proliferarea limfoidă este reactivă, nu se evidențiază o imagine autoradiografică specifică, datorită multitudinii de posibilități de rearanjare a genei respective. Atunci cînd în populația analizată există o proliferare clonală ce are rearanjată gena receptorului pentru antigen, imaginea autoradiografică va fi specifică, dacă clona respectivă reprezintă mai mult de 1% din întreaga populație. Rezultă că această metodă are capacitatea de a decela o populație clonală ce reprezintă 1—5% din populație fie de linie B, caz în care se analizează rearanjamentul genetic al genei pentru lanțul greu și pentru lanțurile ușoare kappa și lambda, fie pentru linia T, caz în care se analizează rearanjamentul genetic al genei pentru lanțul beta sau gamma. Trebuie însă remarcat că aspectul clonal al populației nu este totdeauna sinonim cu caracterul malign al acelei proliferări. Sînt citate rearanjamente de tip clonal fie pentru genele lanțului greu sau ușor, fie pentru lanțurile beta și gamma în limfadenopatiile de imunosupresie posttransplant, în imunodeficiențele congenitale (Wiscott Aldrich), în SIDA și în limfangiopatia imunoblastică (4). Metoda, așa cum am arătat, poate stabili clonalitatea unei populații și poate evidenția apartenența respectivei populații la linia limfoidă B, în contextul în care cel puțin gena lanțului greu și a unuia din lanțurile ușoare au suferit procesul de rearanjare(4).

Această metodă, pe cît de sensibilă, necesită interpretare deosebit de atentă, întrucît poate preta la erori.

1. Apariția unui nou tip de *rearanjament genetic:* evoluție clonală *versus* limfom biclonal. Se cunoaște că, în condițiile răspunsului fiziologic la antigen, o clonă de limfocite B poate suferi modificări în genele de codifică porțiunile variabile ale lanțurilor imunoglobulinelor, mai precis în zona CDR (regiunea determinată complementar) în vederea creșterii afinității pentru antigen (3). Levy și colab. (1989) (19) au evidențiat că în gena V atît a lanțului ușor, cît și a lanțului greu, apar independent zone calde mutagene sau chiar evenimente specifice cu mare probabilitate de producere în limfoamele foliculare. Aceste modificări în structura ADN-ului ce apar tot în zonele CDR (zonele supervariabile ale genei V) sînt capabile să inducă alterări în situsurile de secționare ale endonucleazelor, fapt ce generează un rearanjament genetic nou. Deci, în majoritatea cazurilor, aceste rearanjamente genetice nou-apărute au ca substrat mai degrabă evolutivitatea unei subclone decît apari-

Scanned with OKEN Scanner

ția unei noi neoplazii de tip B, fapt sugerat și de Cossman (1988) care a relevat că în peste 38% din aceste cazuri se păstrează rearanjamentul identic pentru una din alele.

2. *Interpretarea clonalității.* Două sau mai multe imagini de rearanjare genetică pot fi date de prezența a două sau mai multe clone, sau a unei singure clone, fie prin prezența unei zone extracromozomiale (aneuploidie), fie prin existența unei rupturi cromozomiale în secvența ce urmează să fie hibridizată, fapt ce are drept consecință împărțirea în două zone de hibridizare. Pentru a separa cele două posibilități se face analiza densității relative a benzilor de rearanjare; diferențe marcate în aceste densități implică dozaj diferit al fiecărei gene rearanjate și, prin aceasta, probabilitatea unor clone multiple, pe cînd densități echivalente ale benzilor sînt sugestive pentru o singură clonă; cu copii multiple ale aceleiași gene sau prezența unei rupturi în zona de hibridizare (39).

3. *Pseudoclonalitatea.* Datorită faptului că gena pentru V_{gamma} are numai 7 sau 8 secvențe, poate genera aspectul de rearanjare clonală chiar într-o populație reactivă. În aceste cazuri, este necesară analiza respectivei populații și pentru gena lanțului beta, fapt ce va trans a caracterul clonal al respectivei populații (6).

4. *Genotip mixt* — cînd rearanjamentul genetic nu este specific de linie (tabelul XCIV).

TABELUL XCIV

Rearanjarea genelor în boli limfoproliferative (după *Cossman*, 1988)

Tipul de limfoproliferare	Procentul de rearanjări				
	Imunoglobuline			Receptorul T celulelor	
	IgH	K	λ	β	γ
linia celulară B					
LAL cu precursori *B*	100	40	20	10—30	40
LLC tip *B*; limfoame foliculare	100	100	30	sub 20	sub 10
Limfoame Difuze cu celule mari tip Burkitt nediferențiate	100	100	30	0	0
Leucemie cu celule păroase	100	100	75	...	...
linia celulară T					
LAL cu precursori *T*	10—20	0	0	90	95
Limfoame Difuze	0	0	0	100	...
Mycosis fungoides/ /Sindrom Sézary	2	0	0	100	...
LLC tip *T*	0	0	0	100	...
Limfoproliferări tip *Tγ*	0	0	0	60	...
L/LTA	0	0	0	100	...
Papuloză limfomatoidă	0	0	0	66	...
altele					
Boală Hodgkin	30—60	30—60	...	50	...
AILD	40	40	...	100	...
AML	5	...	...	10	30

SMFCG nu evidențiază rearanjamentul genei lanțului β în MF în stadiile I și II

Scanned with OKEN Scanner

Deşi această problemă prezintă o importanţă mai mare pentru leucemiile acute, se ridică unele probleme şi în limfoamele maligne (vezi limfoamele foliculare).

Ca explicaţie a faptului că în aceeaşi celulă există rearanjate atît genele lanţului greu, cît şi genele lanţului beta sau gamma, se sugerează fie că o celulă stem ce a suferit ambele tipuri de rearanjamente este transformată malign, fie că celula malignă este stopată în stadiul de diferenţiere în care rearanjamentul genetic pentru genele receptorilor pentru antigen continuă să apară. Progenitorul astfel transformat ar putea da naştere la subclone cu configuraţie genetică individuală; ca exemple se citează transformarea limfoblastică în leucemia granulocitară cronică (LGC) (19), limfoamele foliculare recurente (? prin prisma ipotezei de la pct. 1) şi în leucemia mieloblastică acută (LAM) cînd apar subclone în care rearanjamentul pentru lanţul greu al imunoglobulinelor este prezent şi altele în care acest rearanjament lipseşte. În sprijinul acestei ipoteze vine şi faptul că în aceste celule se exprimă şi enzima TDT, ce se consideră capabilă să adauge extranucleotide la punctele de unire V,D J în timpul procesului de rearanjare (19).

5. *Polimorfismul genetic* şi *digestia parţială* — cînd aspectul de bandă rearanjată nu este dat de un rearanjament adevărat. Există posibilitatea ca într-o anumită genă să apară o substituţie de nucleotid, fapt ce poate genera fie eliminarea, fie dimpotrivă crearea unui punct de recunoaştere a enzimelor de restricţie, lucru cu implicaţii asupra caracterului benzilor la autoradiografie. Acest aspect apare astfel diferit de cel germinal şi prin aceasta să se interpreteze eronat că rearanjamentul a avut loc şi este prezentă o populaţie cu caracter clonal.

Acelaşi lucru poate să apară şi în contextul în care enzimele de restricţie nu produc o secţionare completă a tuturor fragmentelor de ADN. Clarificarea acestor situaţii este posibilă prin folosirea altei enzime de restricţie.

6 *Comigrarea* — cînd rearanjamentul genetic nu poate fi evidenţiat. În unele cazuri în care există rearanjament genetic al genei receptorului pentru antigen, dar acest rearanjament introduce un situs pentru enzimele de restricţie într-o poziţie în care fragmentele obţinute au aproximativ aceeaşi mărime ca în linia germinală, imaginea de autoradiografie este aproximativ identică; pentru elucidare se face apel la o nouă enzimă de restricţie.

Studiul cromozomilor a prezentat de la bun început interes în procesele maligne, iniţial pentru cercetarea fundamentală atît pentru că evidenţiază caracterul clonal al leziunii, cît şi pentru că are impact major asupra biologiei moleculare a celulei tumorale (25, 31).

Dacă pentru tumorile maligne solide, în special cele derivate din epitelii (cele mai frecvente neoplazii), studiul cromozomilor nu a adus satisfacţii, iar numărul acestora a rămas mic, hematologia a beneficiat din plin de pe urma acestor studii (30, 34).

Dificultăţile tehnice în studiul cromozomilor sînt multiple şi ţin atît de tehnică, cît şi de interpretare. În ce priveşte tehnica, există multiple variante: determinare directă — cu perioadă scurtă de incubare (2—3 ore) —, în cultură scurtă — cu durată de 1—3 zile — sau în cultură lungă — 3—14 zile. Fiecare metodă are avantajele şi dezavantajele ei. La acestea se adaugă noi

Scanned with OKEN Scanner

rafinamente tehnice în ceea ce privește tehnica de dezintegrare — mecanică/enzimatică (colagenaze), mediile de cultură (îmbunătățite cu diverse elemente pentru creșterea viabilității celulare) și adăugarea de factori de creștere (34).

Referindu-ne la limfoamele maligne nehodgkiniene, trebuie să precizăm că alterările cromozomiale se referă atît la alterarea numărului de cromozomi, cît și la modificările structurale ale acestora (vezi tabelul XCV). Aberațiile de număr de cromozomi se întîlnesc în 63% din cazuri, cea mai frecventă fiind trisomia 12. Anomaliile de structură se referă la translocații, deleții, izocromozomi și cromozomi derivați, întîlnindu-se în 91% din cazuri (25, 30).

Alterările cromozomiale în cadrul limfoamelor maligne pot îmbrăca două aspecte, și anume: aspectul caracteristic dar nu specific pentru anumite subtipuri histologice — t(8; 14); t(2; 8); t(22; 8), pentru limfomul Burkitt, și t(14; 18), pentru limfoamele foliculare, și alterare neîntîmplătoare cu caracter clonal — restul alterărilor cromozomiale (5, 24) (tabelul XCV).

TABELUL XCV

Anomalii cromozomiale clonale în limfoame maligne

CARACTERISTICE	
Limfomul Burkitt t(8; 14)(q24; q32)	— *90%* t(8; 22) (q24; q11) și t(2; 8) (q12; q24)
Limfoame foliculare t(14; 18)	— *95%*
NEÎNTÎMPLĂTOARE	
ANOMALII CROMOZOMIALE DE NUMĂR	— *63%*
ANOMALII CROMOZOMIALE DE STRUCTURĂ	— *91%*
— translocații — majoritatea implică cromozomul 14	
— deleții — mai frecvente la cromozomul 6 (brațul lung)	— *12%*
— izocromozomi	— *10—15%*
— duplicări cromozomiale — brațul lung al cromozomului 12	
— cromozomi derivați	

Deși există concordanță între cercetători că alterările cromozomiale influențează comportamentul celulei maligne, lucru evidențiat de studiile citogenetice din leucemii, limfoame și SMD, este încă neclar cum și cînd apar aceste modificări. Lucrurile sînt și mai dificile în contextul în care în tumori benigne s-au evidențiat, rar, modificări cromozomiale uneori similare cu cele întîlnite în tumorile maligne cu aceeași origine (34).

Alterările cromozomiale atît structurale, cît și numerice pot determina evenimente moleculare variate neprogramate ce includ activirea, inactivarea, dereglarea, amplificarea, deleția, juxtapoziția sau dezmembrarea unor seturi de unități genetice. Aceste perturbări pot influența secvențe oncogenice sau antioncogenice, gene ce controlează căi metabolice speciale, ce reglează

Scanned with OKEN Scanner

stadiul sau diferenţierea tisulară, care comandă sinteza factorilor de creştere şi a moleculelor ce reglează interacţiunea dintre celule (5).

Pornind de la aceste probleme, biologia moleculară a dus la descoperirea oncogenelor şi antioncogenelor, gene ce s-au păstrat intacte de-a lungul evoluţiei biologice şi considerate ca avînd un rol deosebit în creşterea şi diferenţierea celulară (29).

Oncogenele şi antioncogenele codifică sinteza unor proteine cu localizare celulară diferită (membrană celulară, citoplasmă, nucleu) şi cu funcţie specifică.

Oncogenele se consideră a avea un rol patogenic în procesul multistep al oncogenezei, atunci cînd suferă procesul de activare ce poate fi secundar mai multor evenimente (9, 12, 31);

1. mutaţie punctiformă;
2. amplificarea genei;
3. încorporare într-un retrovirus (rapid);
4. translocaţii cromozomiale.

Este sugestivă relaţia între translocaţiile cromozomiale şi oncogena c myc în limfomul Burkitt şi a oncogenei c bcl 2 în limfoamele foliculare (6, 38).

Prin metoda *Southern blotting* se poate evidenţia rearanjamentul genetic, generat de translocaţia genei c myc în limfomul Burkitt sau a lui c bcl 2 în limfoamele foliculare (5, 23).

Recent, s-au pus la punct tehnici de identificare — prin anticorpi monospecifici — a proteinelor sintetizate sub controlul oncogenelor. Este posibilă determinarea proteinei controlate de oncogena bcl 2 pe secţiuni la gheaţă, metodă ce face apel la tehnica cu imunoperoxidază descrisă anterior. Această proteină nu a fost identificată în leziunile reactive, iar metoda îşi păstrează sensibilitatea indiferent de punctul de rupere (în interiorul sau în afara genei). Metoda are avantajul sensibilităţii şi al necesităţii unei cantităţi reduse de material biologic, prin aceasta putînd fi folosită atît în diagnostic, cît şi în stadializare (23).

Totalitatea eforturilor pe care cercetătorul, omul de laborator, nu le precupeţeşte, fac să sporească continuu capacitatea noastră de înţelegere a mecanismelor ce guvernează procesele de biologie moleculară din celula normală şi patologică. Efortul clinicianului nu este însă cu nimic mai prejos, întrucît el este obligat iniţial să înţeleagă şi apoi să transpună în practică, la patul bolnavului, noutăţile ştiinţifice.

Din această muncă conjugată vor apărea curînd germenii terapiei specifice antineoplazice, care va curma în sfîrşit şirul de suferinţe şi de victime produse de acest flagel al secolului nostru, boala neoplazică.

Am considerat necesar să publicăm acest referat care aduce un aport deosebit la viziunea actuală asupra limfoamelor maligne, şi anume:

1. abordarea pe baze moleculare şi genetice a procesului de malignizare;
2. malignizarea limfoidă şi leucemică, ca model de proces general de malignizare;

Scanned with OKEN Scanner

3. orientarea în procesele de genetică moleculară, care comandă procesele de diferenţiere normală, în special procesele de diferenţiere imunologică şi hematologică şi care comandă de asemenea procesele de malignizare.

S-a insistat chiar cu unele detalii a se înţelege relaţia genă oncogenă şi antioncogenă, cu perspective speciale în terapie. S-au explicat şi s-au prezentat tehnicile noi de genetică şi imunologie şi tehnicile noi de diagnostic diferenţial al limfoproliferărilor.

Este necesar ca tinerele cadre să înţeleagă modificările antigenice de suprafaţă în limfoproliferările reactive şi în cele maligne. Precizîndu-se fenomenul de clonare, am considerat necesar să prezentăm tehnici, întrucît el stă la baza unei gîndiri noi biologice, pe care va evolua medicina modernă.

Mulţumim Editurii Medicale că a făcut posibilă publicarea acestui referat care sperăm să fie necesar.

Bibliografie

1. BERTNES V. şi colab. — New Engl. J. Med., 1985, 313, 9, 534—544.
2. BRAUNWALD E. şi colab. — Herrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 11-a, vol. I, p. 296—301, McGraw-Hill Book Company, New York, 1987.
3. CLARE N. şi colab. — Blood, 1986, 67, 3, 704—709.
4. COSSMAN J. şi colab. — Arch. Pathol. Lab. Med., 1988, 112, 117—127.
5. CROCE C.M. şi colab. — Science, 1986, 214, 54—61.
6. DE JONG D. şi colab. — New Engl. J. Med., 1988, 318, 21, 1 373—1 377.
7. DOI S. şi colab. — Am. J. Clin. Pathol., 1989, 91, 2, 152—158.
8. DREXLER H.G. — Routine immunophenotyping of acute leukaemias, Blut, Springer Verlag, 57, 327—339.
9. FINGER R.L. şi colab. — Science, 1986, 214, 475—477.
10. FOON K.A. şi colab. — Semin. Hematol., 1986, 23, 4, 257—283.
11. FREEDMAN A.S. şi colab. — Semin. Oncol., 1987, 14, 2, 193—212.
12. FRIEND S.H. şi colab. — New Engl. J. Med., 1988, 318, 10, 618—622.
13. GLASSMAN A.B. şi colab. — Ann. Clin. Lab. Sci., 1987, 17, 1, 1—7.
14. HABESHAW J.A. şi colab. — Br. J. Cancer, 1983, 47, 327—351.
15. HORNING S.J. şi colab. — Blood, 1986, 67, 6, 1587 — 1582.
16. IVAN ROITT şi colab. — Immunology, p. 14.1—14.8, Churchill Livingstone, 1985.
17. LEAHU SORINA, NICULESCU R. — Embryology, 1986, 32, 251.
18. LENNERT K. — Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease, în: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, [p.] 121, Springer Verlag, Berlin, 1978.
19. LEVY S. şi colab. — J. Exp. Med., 1988, 168, 475—489.
20. NASH J.R.G. — Histopathology, 1986, 10, 793—813.
21. NASU K. şi colab. — Am. J. Pathol., 1985, 119, 3, 436—447.
22. NEWMAN R.S., DERVAN P., NAHDENSCHILD C., JAFFE R. — Cancer, 1978, 41, 507.
23. NGAN BO-YRE şi colab. — New Engl. J. Med., 1988, 318, 25, 1 638—1 644.
24. NOWELL C.P. — New Engl. J. Med., 1988, 319, 9, 575—576.
25. O'CONNOR N.T.J. — J. Pathol., 1987, 151, 185—190.
26. PELICCI P.G. şi colab. — J. Exp. Med., 1985, 162, 1 015—1 024.
27. ROSENBERG S.A. — J. Clin. Oncol., 1985, 299, 310.
28. SIMON şi colab. — Ann. Intern. Med., 1988, 109, 939.

Scanned with OKEN Scanner

29. SLAMON J.D. — New Engl. J. Med., 1987, 317, 15, 955—957.
30. SLAVUTSKI I. și colab. — Haematologica, 1987, 72, 29—37.
31. SPANDIDOS A.D. și colab. — J. Pathol., 1989, 157, 1—10.
32. STANSFELD și colab. — J. Exp. Med., 1985, 162, 1 025—1 031.
33. SUN T. și colab. — Ann. Clin. Lab. Sci., 1987, 17, 1, 14—26.
34. TEYSSIER J.R. — Cancer Genet. Cytogenet., 1989, 37, 103—125.
35. VAN CAMP B. și colab. — Acta Clin. Belg., 1987, 42, 4, 269—286.
36. WEISS L.M. și colab. — Am. J. Pathol., 1985, 118, 2, 316—324.
37. WEISS L.M. și colab. — Blood, 1986, 67, 2, 474—478.
38. WEISS L.M. și colab. — New Engl. J. Med., 1987, 317, 19, 1 185—1 189.
39. WILLIAMS M.E. și colab. — Blood, 1987, 68, 1, 79—86.
40. WINBERG C.D. și colab. — Blood, 1985, 66, 4, 980—989.

Scanned with OKEN Scanner

ANOMALII CROMOZOMIALE ȘI ONCOGENE CELULARE ÎN LEUCEMII ȘI LIMFOAME MALIGNE

D. COLIȚĂ, S. NICOARĂ, ȘT. BERCEANU

Alături de anatomie, fiziologie și biochimie, genetica este una din disciplinele fundamentale ale medicinei. Genetica ajută la înțelegerea biologiei umane și la unificarea dintre experiența clinică și conceptul de boală.

Drumul cunoașterii în genetică a evoluat de la scara observației cu ochiul liber la cea microscopică și pînă la cea moleculară. Cu alte cuvinte, de la *genetica clasică* (care a debutat la mijlocul secolului trecut cu legile mendeliene) s-a trecut treptat (la mijlocul secolului nostru) la *genetica celulară* (citogenetica) și s-a ajuns (în ultima decadă) la *genetica moleculară*. Drumul macroorganisme → cromozomi → gene a durat aproape un secol și jumătate (40).

În ultimii 10 ani, analiza ADN uman a devenit unul din cele mai „fascinante" domenii de cercetare medicală. Cascada de descoperiri cuprinde descifrarea structurii genelor, izolarea, manipularea și transferul de gene. În scurt timp s-a dovedit importanța sa nu numai pentru bolile ereditare, dar și pentru cele neoplazice (5).

Scopul acestui articol este de a trece în revistă corelațiile între rearanjamentele cromozomiale specifice și activarea oncogenelor celulare și rolul lor posibil în procesul complex de transformare malignă. S-au ales ca model de analiză leucemiile și limfoamele maligne.

Era citogeneticii

Cromozomi umani (tehnici și nomenclatură). Istoria cercetării științifice arată că ori de cîte ori a apărut o idee, o substanță sau o tehnică nouă, a urmat o perioadă de studii intense și de descoperiri în domeniul respectiv (74).

La începutul secolului, Boveri (10) a emis ideea că anomaliile cromozomiale ar sta la baza fenotipului malign al celulelor tumorale.

În 1956, Tjio și Levan au folosit tehnica de culturi de celule pentru a obține un număr mare de mitoze. Acești autori au stabilit că numărul de cromozomi din celulele somatice umane este de 46 (23 de perechi).

După precizarea numărului s-a trecut la analiza morfologică individuală a cromozomilor umani. Pentru aceasta era necesară transformarea unor celule tridimensionale (cu cromozomii dispuși în diferite planuri) în structuri bidimensionale (în cromozomi etalați pe un singur plan) (52). Această transformare nu a fost posibilă decît după introducerea unor „trucuri" de tehnică, și anume: acumularea mitozelor în metafază și distrugerea fusului mitotic cu colchicină;

Scanned with OKEN Scanner

umflarea celulelor cu soluție hipotonă (șocul hipotonic); spargerea celulelor umflate prin încălzire și dispersia cromozomilor pe un singur plan, pe lame.

În 1960, Nowell și Hungerford (51) au descris prima anomalie cromozomială *constantă* într-o boală neoplazică umană: cromozomul Philadelphia (Ph) în leucemia granulocitară cronică (LGC). Aceasta a marcat începutul erei citogenetice în biologia leucemiilor.

În același an s-a ținut la Denver prima Conferință pentru standardizarea nomenclaturii cromozomilor umani. Cei 46 de cromozomi (23 de perechi) au fost aranjați — într-un cariotip — după mărimea și poziția centromerului. S-a făcut o clasificare în grupe: 1—3 (A), 4—5 (B), 6—12 (C) + x, 13—15 (D), 16—18 (E), 19—20 (F) și 21—22 (G) + y.

După o decadă, în 1970, Caspersson și colab. au arătat că toate perechile de cromozomi pot fi identificați prin colorarea cu quinacrină fluorescentă. Această substanță produce benzi transversale, fluorescente, distincte (benzi Q). S-a remarcat că fiecare pereche are un aspect specific de bandare. A început astfel o nouă epocă, epoca identificării individuale a cromozomilor. Ulterior, au fost descrise și alte tehnici de producere a benzilor, care pot fi observate la microscopul optic, fără lumină fluorescentă. Aceste tehnici au la bază tratarea preparatelor de cromozomi cu soluții saline calde sau soluții slabe de tripsină, urmată de colorarea cu Giemsa (benzi G). În scurt timp au fost puse la punct și alte *tipuri* de tehnici de bandare (C, R, T și N), fiecare cu un aspect caracteristic de bandare, unele specifice pentru anumite zone cromozomiale.

În 1971, la Paris, a avut loc o nouă Conferință pentru nomenclatura cromozomilor. Avînd în vedere posibilitățile de identificare, toate perechile de cromozomi somatici au fost numerotate de la 1 la 22 și separat cromozomii sexuali (x și y).

În jurul anului 1980 s-a introdus în culturile de celule o substanță (metotrexatul sau fluorodezoxiuridina) pentru sincronizarea celulelor în diviziune. Cu acest „detaliu" de tehnică s-au obținut preparate cu cromozomi alungiți, cu un număr mare de benzi. O astfel de bandă poate să cuprindă grupuri de gene. Prin *tehnica de bandare de înaltă rezoluție*, citogenetica s-a apropiat de gene. S-a ajuns la concluzia că marea majoritate a neoplaziilor hematopoietice prezintă aberații cromozomiale specifice (58, 65, 75).

De la începutul decadei '80, limbajul „ezoteric" al citogeneticii se bazează pe un Sistem Internațional pentru nomenclatură (79). Un semn plus (+) sau minus (—) înaintea numărului indică o creștere sau o pierdere a unui cromozom întreg. Un semn + sau — după număr semnifică un cîștig sau o pierdere a unei părți din cromozom. Literele p și q se referă la brațul scurt și respectiv la brațul lung; numerele următoare indică regiunea și banda în care s-a produs o ruptură. Pentru aberațiile structurale se folosesc diverse simboluri: t = translocație; d = deleție; inv = inversiune; i = izocromozom etc.; simbolurile sînt urmate în primul set de paranteze de numerele cromozomilor implicați, iar în al doilea set de paranteze, de regiunea și benzile cu rupturi. Descrierea unui cariotip anormal cuprinde în ordine: numărul total de cromozomi, cromozomii sexuali și anomaliile (creșteri, pierderi sau aberații structurale). Exemple: 46, xy, t(9; 22) (q34; q11); 46, xx, t(15; 17) (q22; q21); 46, xy, del16 (q22); 46, xy, t(2; 8) (p13; q24).

Anomalii cromozomiale în leucemii și limfoame. În decada '80 s-a remarcat faptul că patru boli maligne hematologice prezintă anomalii cromozo-

Scanned with OKEN Scanner

miale unice, iar un număr important de leucemii și limfoame au anumite anomalii care afectează în mod repetitiv circa 10 cromozomi (75) (tabelul XCVI).

TABELUL XCVI

Anomalii cromozomiale în leucemii și limfoame

A. Anomalii cromozomiale unice

Nr.	Anomalia cromozomială	Hemopatia malignă
1.	t(4; 11) (q21; q23)	Leucemia acută mielomonocitară (M_4)
2.	t(8; 21) (q22.1; q22.3)	Leucemia acută mieloblasto-promielocitară (M_2)
3.	t(15; 17) (q22; q11.2)	Leucemia acută promielocitară (M_3)
4.	inv(16) (p13.2; q22)	Leucemia acută mielomonocitară cu eozinofilie (M_4Eo)

B. Anomalii cromozomiale repetitive și comune mai multor hemopatii

Nr.	Anomalia cromozomială	Hemopatia malignă
1.	del(5) (q22; q23)	Leucemii acute mieloide (subtipurile M_1; M_2, M_4, M_5, M_6)
2.	del(7) (q33; q36)	
3.	+8	
4.	t(8; 14) (q24.1; q32.3)	Limfomul Burkitt, leucemia acută limfoblastică (L_3), limfoame non-Burkitt (cu celule mici), limfoame imunoblastice
5.	t(9; 11) (p22; q23)	Leucemia acută mielomonocitară (M_4), leucemia acută monocitară (M_5)
6.	t(9; 22) (q34; q11.2)	Leucemia granulocitară cronică, leucemia acută mieloblastică (M_1), leucemia acută limfoblastică (L_1 și L_2)
7.	t(11; 14) (q13; q32)	Leucemia limfatică cronică, limfomul limfocitar
8.	+12	
9.	t(12; 4)	Limfomul mixt difuz
10.	t(14; 18) (q32.3; q21.3)	Limfoame foliculare cu diverse tipuri de celule

Caracterul „neîntîmplător" al acestor asocieri este subliniat și de faptul că anomaliile cromozomiale afectează în mod specific anumite benzi. Benzile conțin de fapt una sau mai multe gene, iar rearanjările cromozomiale reprezintă în esență rearanjări de gene (61).

Era geneticii moleculare

Rearanjarea genelor. Rearanjarea genelor este un fenomen normal: pe parcursul ciclului celular au loc, în mod continuu, modificări în relațiile spațiale dintre secvențele structurale și reglatoare ale genelor. Aceste restructurări interne sînt decisive pentru expresia genelor respective. În cazul celulelor hematopoietice, rearanjările secvențiale ale genelor comandă (sau/și decurg din) procesul normal de diferențiere și maturație. Un exemplu în acest

Scanned with OKEN Scanner

sens îl constituie rearanjarea genelor care comandă formarea și exprimarea receptorilor (R) specifici pentru antigen (Ag) ai limfocitelor B și T: imunoglobulina de suprafață (sIg) și, respectiv, receptorul Ti. Proteinele din care sînt alcătuiți acești R prezintă o serie de omologii structurale: împerecheri de lanțuri polipeptidice implantate în membrana celulară prin extremitatea lor carboxi-terminală, cu structură constantă (domeniul C). Extremitățile amino-terminale, libere, ale acestor molecule au, în schimb, o structură foarte variabilă și reprezintă zona combinativă cu Ag (domeniul V) (fig. 56).

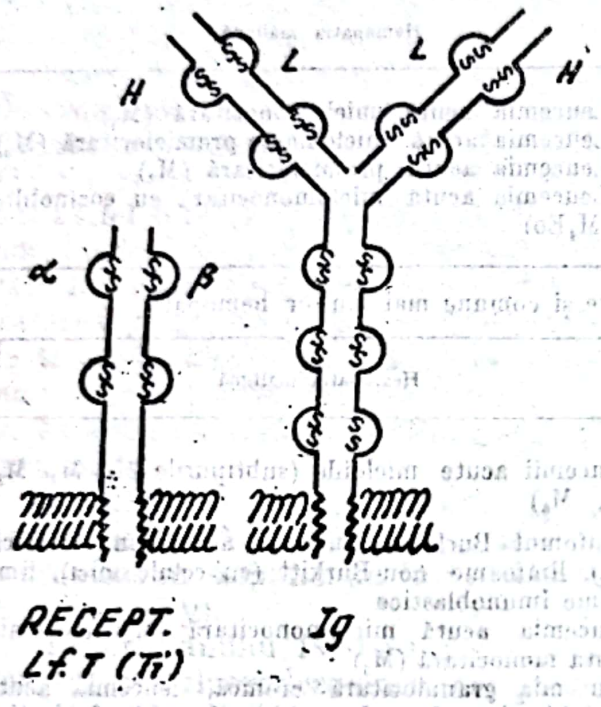


Fig. 56 — Configurația moleculelor receptorilor pentru antigen ai limfocitelor T și B (*Ti* și respectiv *Ig*).

În cazul sIg perechile de polipeptide sînt lanțurile grele (H) și ușoare (L). RTi este un heterodimer, format din lanțuri α și β. Toate aceste lanțuri sînt codificate în gene separate, care sînt plasate pe cromozomi diferiți sau în loci separați de pe același cromozom (lanțurile H la 14q32, lanțurile ușoare λ la 22q11, lanțurile ușoare K la 2p13, lanțurile α la 14q11.2, lanțurile β la 7q32). Genele pentru cele 5 lanțuri sînt foarte mari și au o structură complexă, dar organizarea lor este asemănătoare.

Domeniile C și V sînt codificate separat. Codificarea domeniului V este distribuită între mai multe pachete de segmente de genă, denumite V, J și D (fig. 57), care răspund fiecare de sinteza unei anumite secvențe de aminoacizi. Asocierea întîmplătoare a unui segment de genă din grupul V cu altul din grupul J și eventual cu un reprezentant al grupului D duce la asamblarea finală a genei domeniului variabil, la care ulterior se asociază o genă C (15, 50, 60).

În genomul celulelor stem, care sînt depozitarele întregii informații genetice, toate segmentele de genă sînt dispuse în succesiune liniară. Rearanjarea întovărășește procesul diferențierii și îi definește sensul. În celulele diferențiate spre linia B se rearanjează numai genele pentru sIg, iar în celulele angajate spre linia T se restructurează numai genele pentru RTi. Rearanjarea se desăvîrșește în cursul maturației celulare, finalizîndu-se prin exprimarea

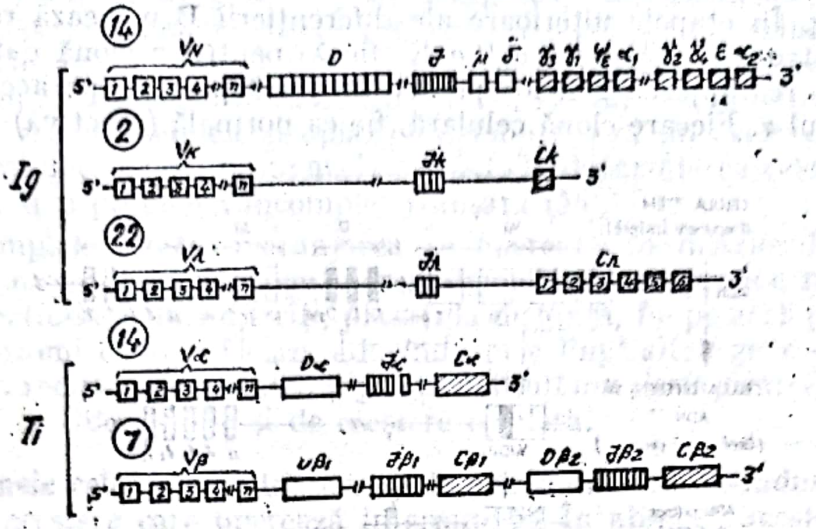


Fig. 57 — Configurația germinativă a genelor care comandă sinteza lanțurilor ce compun receptorii pentru antigen ai limfocitelor B și T. *Cifrele încercuite* reprezintă cromozomii pe care sînt plasate genele. *V*, *D* și *J* sînt pachete de segmente de genă, din care se asamblează regiunile variabile. Cu simbolul *C* sînt notate segmentele de genă pentru regiunea constantă.

moleculelor de receptor pe suprafața limfocitelor mature (funcționale) (fig. 58). Rearanjările aleatorii ale genelor pentru receptorii de Ag sînt unice pentru fiecare celulă progenitoare și cohorta ei de celule-fiică (specificitate clonală) și pot fi identificate din stadii timpurii ale diferențierii celulare, încă dinaintea exprimării receptorului pe membrana externă.

Identificarea fragmentelor de ADN care conțin genele rearanjate se poate testa prin hibridizări cu sonde marcate. Sondele sînt formate din secvențe scurte de ADN, cu structură cunoscută, care sînt preparate prin recombinare. Dacă sînt incubate împreună cu ADN-ul de cercetat ele se vor atașa pe zonele compuse din secvențe complementare, formînd astfel asocieri moleculare hibride. În metoda *Southern blotting*, moleculele de ADN extrase din celulă sînt secționate cu ajutorul unor endonucleaze, care operează la nivelul unor secvențe repetitive specifice de baze. Fragmentele de ADN sînt apoi separate unele de altele prin electroforeză în gel. După „denaturare" (despărțirea celor două catene complementare de ADN) fragmentele monocatenare sînt transferate pe un suport solid (nitroceluloză), unde vor fi incubate cu sondele marcate (45, 73).

Evidențierea rearanjării genelor pentru receptorul pentru Ag aduce două avantaje practice: demonstrează caracterul monoclonal al unei proliferări celulare și apartenența celulelor la o anumită linie celulară dintr-o fază foarte precoce a diferențierii, chiar dinaintea exprimării unor markeri proteici pe suprafața celulară. În proliferările monoclonale se evidențiază un singur tip de rearanjare, sub forma unor benzi unice ca dimensiune și plasament. Metoda poate decela elemente clonale chiar și atunci cînd acestea reprezintă doar 1% dintr-o mixtură celulară. Aplicată la diverse tipuri de limfoproliferări, a permis demonstrarea clonalității unor entități cu patogenie incertă (de exemplu: limfoproliferarea Tγ cu neutropenie) (1, 8, 19, 69). Rearanjările exprimate

Scanned with OKEN Scanner

în celulele maligne urmează aceleași etape succesive, ca cele care au loc în celulele limfoide normale. Inițial are loc rearanjarea genelor pentru lanțurile grele ale Ig. În etapele ulterioare ale diferențierii B urmează rearanjări ale genelor pentru lanțurile ușoare (fie K, fie λ, pentru o clonă dată). În cazul celulelor T, rearanjarea genelor pentru lanțul β precedă pe aceea a genelor pentru lanțul α. Fiecare clonă celulară, fie ea normală (reactivă) sau malignă,

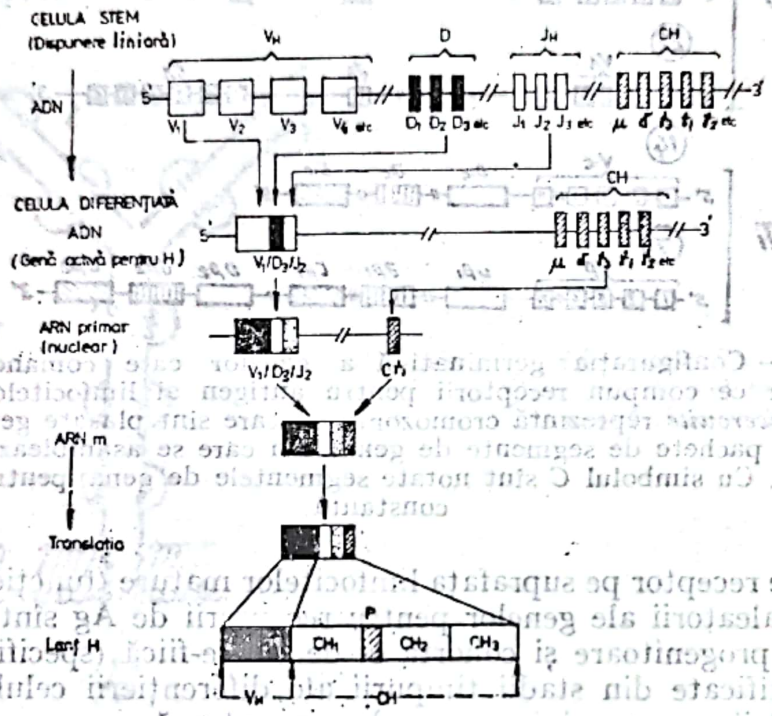


Fig. 38 — Rearanjarea genei pentru lanțurile grele de Ig în cursul maturării limfocitelor B. Din unirea unui segment *V*, cu unul *D* și cu un segment *J* se asamblează gena pentru porțiunea variabilă. Complexul *VDJ* se transcrie împreună cu un segment *C* într-un ARN nuclear din care, prin translație, se formează lanțul H cu cele două domenii variabile *(V_H)* și constant *(CG_H)*.

va produce un receptor cu o singură structură, în virtutea unui model propriu de programare. În leucemiile acute limfoblastice (LAL), desfășurarea parțială sau completă a acestui program ilustrează arestul maturației celulelor maligne la diferite niveluri. Majoritatea LAL rezultă din proliferarea unor precursori imaturi ai limfocitelor B (celule pre-B), cu rearanjări incomplete ale genelor pentru sIg. Circa 5% din LAL rezultă din proliferarea unor celule cu fenotip B matur și rearanjare completă a genelor pentru sIg (LAL de tip L_3 sau Burkitt-*like*) (21). În LAL cu celule T (20% din totalul LAL) au loc rearanjări ale genelor pentru RTi, în timp ce genele pentru sIg rămîn sub forma germinativă (dispoziția liniară). Există însă cazuri la care s-a evidențiat rearanjarea ambelor familii de gene, sugerînd că ținta evenimentului leucemogen este celula stem limfoidă, comună celor două linii (B și T) (2). Alteori, celule leucemice care exprimă asemenea rearanjări asociate pot coexprima și markeri specifici de linie mieloidă, sugerînd că alterarea malignă afectează un lot de celule stem și mai primitive (22 și 25). În proliferările cronice cu

celule B (limfoame și limfoleucoză cronică), celulele maligne demonstrează rearanjarea completă a genelor pentru sIg (21). De asemenea, genele RTi apar rearanjate în aproape toate proliferările maligne ale celulelor T: limfoame T periferice și sindromul *mycosis-Sézary*, limfomul/leucemia T a adultului, leucemia limfatică cronică de tip T (3, 8, 70, 72, 79). În schimb, în limfomul limfoblastic T, celulele neoplazice demonstrează un arest de maturație care se suprapune parțial peste acela al LAL-T, departajarea celor două afecțiuni rămînînd o problemă incomplet tranșată (56).

În exemplele citate, rearanjarea se operează în interiorul unui locus specific. În majoritatea hemopatiilor maligne, însă, se produc rearanjări de material genetic între loci diferiți, plasați la distanță, fie pe același cromozom, fie pe cromozomi deosebiți care, aducînd unele lîngă altele gene deosebite, își pot influența reciproc activitatea și pot astfel tulbura desfășurarea armonioasă a proceselor de diferențiere și de creștere celulară.

Oncogenele celulare. Proliferarea celulelor normale este indusă de factori specifici de creștere care operează intermitent. În absența acestora, celulele rămîn stopate în faza G_0/G_1 a ciclului celular. Factorii de creștere acționează prin intermediul unor receptori specifici, dispuși în structura membranei externe, de la care semnalul de activare este transmis aparatului genetic nuclear printr-un sistem intracitoplasmatic de mesageri. Proliferarea malignă are în schimb un caracter continuu, care sugerează stabilirea altor relații între celulele neoplazice și factorii de creștere. Această autonomie aparentă este realizabilă teoretic prin mai multe mecanisme, care implică alterări ale expresiei unor gene: sintetizarea unor factori proprii de creștere (mecanism autocrin); amplificarea sistemului de recepție (creșterea numărului de receptori *per* celulă sau exprimarea unor receptori cu afinitate mărită); producerea unor factori care ar putea activa direct sistemul mesagerilor intracelulari, scurtcircuitînd necesitatea interacțiunii dintre factorii de creștere și receptori (29, 38, 64).

Genomul celulelor maligne conține secvențe care induc transformarea malignă după transfecția lor în celule receptoare normale. Capacitatea oncogenă a unui ADN malign poate fi conținută de o singură genă sau de un număr mic de gene învecinate (62). Genele implicate în transformarea malignă a celulelor-gazdă au fost denumite protooncogene sau oncogene celulare (c onc). Ele au fost descrise la un număr larg de specii animale, nevertebrate (de exemplu, Drosophila) și vertebrate, ca părți ale genomului normal. Pînă în prezent s-au identificat circa 20 de oncogene și s-a stabilit plasarea lor pe diverși cromozomi (9). S-au putut identifica proprietățile funcționale și localizarea intracelulară a unora dintre proteinele sintetizate la comanda c onc. Majoritatea productelor c onc se comportă ca proteinkinaze (PK) (32, 34). PK sînt activatori enzimatici care catalizează fosforilarea unor aminoacizi (de exemplu: tirozina, serina, treonina) din componența unor substanțe proteice. Fosforilarea proteinelor reprezintă la eukariote unul din mecanismele importante prin intermediul cărora se realizează transmiterea semnalelor externe și reglarea unor procese metabolice (12, 33). Mai mulți receptori (R) specifici pentru factori normali de creștere sînt tirozin-proteinkinaze (R pentru factorul de creștere epidermic, R pentru factorul de creștere produs de plachete, R pentru factorul care stimulează formarea coloniilor de macrofage —

Scanned with OKEN Scanner

CSF 1). Ataşarea factorilor de creştere sau a unor hormoni pe receptorii specifici provoacă apariţia activităţii de tip PK şi induce în continuare şi fosforilarea mai multor proteine celulare, sugerînd desfăşurarea unui mecanism în cascadă în transmiterea semnalelor.

Proteinele sintetizate la comanda oncogenelor celulare sînt dispuse la toate nivelurile, de la membrana externă, pînă la nucleu. Această eşalonare în adîncime şi proprietatea de a funcţiona ca PK fac din aceste oncoproteine candidaţii potenţiali pentru funcţia de recepţie şi transducţie a semnalelor în celulele normale.

Oncoproteina (OP) sis este identică structural cu lanţul B al factorului de creştere derivat din plachete (FCDP). OP sis se leagă pe receptorii (R) specifici FCDP, stimulînd fosforilarea moleculelor de tirozină din structura acestora, urmată de activarea sintezei ADN în celula-gazdă (30).

Un număr de OP funcţionează ca R pentru factori de creştere (OP erb B, OP fms) sau prezintă relaţii funcţionale cu alte tipuri de R transmembranari (OP neu, OP ros). Productele oncogenelor c abl, c fes, c ras, c src, c yes, c fps sînt localizate pe faţa internă a membranei celulare. OP codificate de c mos şi c raf sînt localizate în citoplasma celulară, în timp ce productele oncogenelor c myc, c myb, c jun, c fos, c erb A, c ets îşi desfăşoară activitatea în interiorul nucleului participînd la reglarea proceselor de sinteză a ADN şi de transcriere a mesajului genetic (14, 71) (fig. 59).

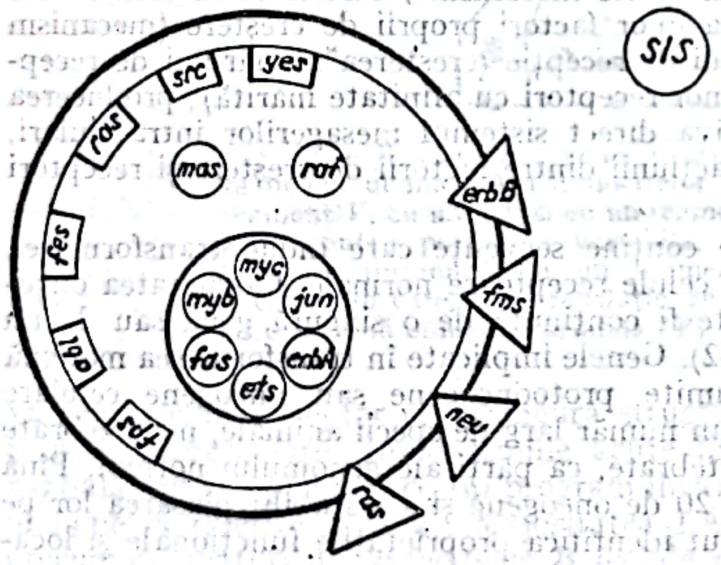


Fig. 59 — Localizarea intracelulară a productelor unor oncogene.

Corelaţii între rearanjamentele cromozomiale specifice şi activarea oncogenelor celulare

Cromozomul Philadelphia şi leucemiile. Cromozomul Philadelphia (Ph) nu este numai prima şi cea mai constantă anomalie, dar şi „piatra de hotar" care a marcat începutul analizei cromozomilor şi în alte hemopatii maligne (59). Descrisă în 1960 (51), ea a fost confirmată, în anii următori, de o serie de cercetători, inclusiv de un grup din ţara noastră (49).

Scanned with OKEN Scanner

Inițial, anomalia Ph a fost considerată ca o deleție a unei părți din brațul lung (q) al unui cromozom din grupa G: 21q—, apoi 22q— (fig. 60).

În 1973, Rowley (57), utilizînd tehnica de bandare cu quinacrină fluorescentă, a observat material fluorescent în plus la capătul brațului lung al

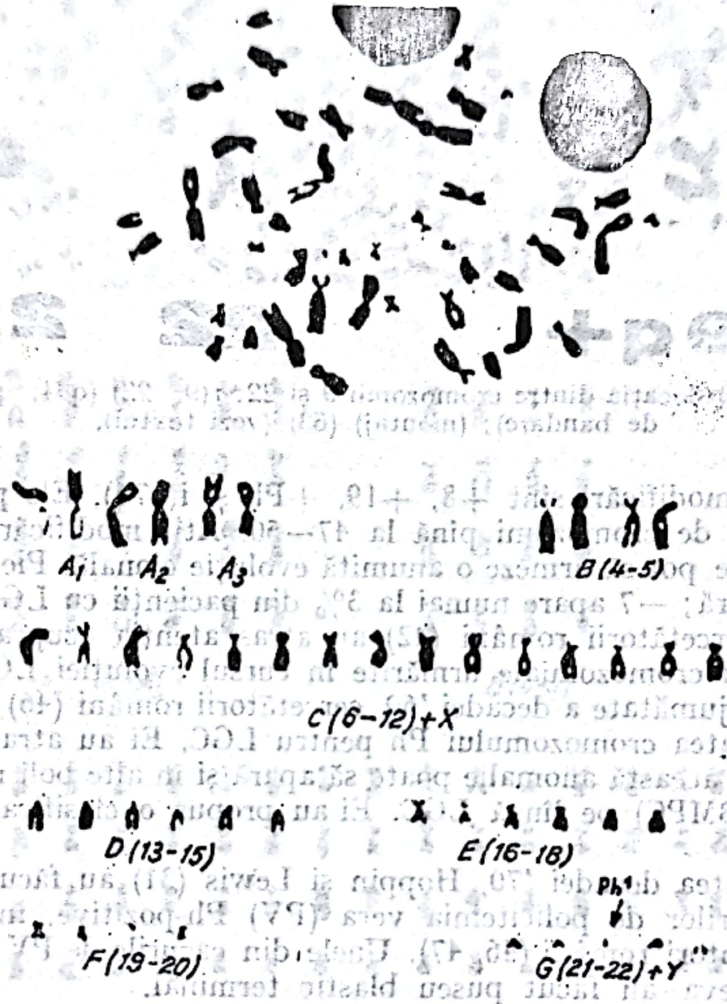


Fig. 60 — Metafaza și carioțipul unei celule medulare de la un pacient cu leucemie granulocitară cronică. *Săgeata* indică cromozomul Ph (22q-) (x 3200) (49).

cromozomului 9. Acest material în plus era aproximativ egal în lungime cu cel care lipsea din porțiunea distală a cromozomului 22. S-a presupus că anomalia Ph era o translocație între cromozomii 9 și 22 (9q+; 22q—) (fig. 61) (63). Tehnicile de bandare au permis să se precizeze punctele de ruptură și de reunire, și anume banda 34 de pe brațul lung al cromozomului 9 și banda 11 de pe brațul lung al cromozomului 22. Anomalia Ph a fost desemnată pe scurt: t(9; 22) (q34; q11).

Frecvența cromozomului Ph este de > 90% la pacienții cu LGC tipică. Cazurile Ph negative sînt heterogene: la ~ 50% s-au depistat anomalii la nivel molecular, care nu apar la nivel microscopic; unii au un „cromozom Ph mascat"; alții nu au LGC, ci un sindrom mielodisplazic (anemie refractară cu exces de blaști sau leucemie mielomonocitară cronică).

Pe lîngă t(9; 22) clasică, au mai fost semnalate în LGC și diverse variante de translocații (simple și complexe). Dar, în toate aceste translocații este interesat de regulă și cromozomul 9, cu consecințe la nivel molecular.

Progresia LGC din faza cronică în faza acută se asociază la ~ 80% din pacienți cu anomalii cromozomiale în plus, pe lîngă anomalia Ph. Cele

Fig. 61 — Translocația dintre cromozomii 9 și 22: t(9; 22) (q34; q11) (tehnica de bandare); (montaj) (63) (vezi textul).

mai frecvente modificări sînt +8, +19, +Ph și i(17q). Ele pot să crească numărul modal de cromozomi pînă la 47—50. Atît modificările simple, cît și cele complexe pot să urmeze o anumită evoluție clonală. Pierderea de cromozomi este rară; —7 apare numai la 3% din pacienții cu LGC. La sfîrșitul decadei '60, cercetătorii români (42) au atras atenția asupra semnificației unor modificări cromozomiale urmărite în cursul evoluției LGC.

În a doua jumătate a decadei '60, cercetătorii români (46) au pus în discuție specificitatea cromozomului Ph pentru LGC. Ei au atras atenția asupra faptului că această anomalie poate să apară și în alte boli mieloproliferative cronice (BMPC) pe lîngă LGC. Ei au propus o clasificare a BMPC în Ph— și Ph+.

La jumătatea decadei '70, Hoppin și Lewis (31) au făcut o trecere în revistă a cazurilor de policitemia vera (PV) Ph-pozitive, inclusiv un caz semnalat de autori români (46, 47). Unele din cazurile de PV Ph+ au virat în LGC și cîteva au făcut puseu blastic terminal.

Tot în decada '70, autorii români (55) au prezentat cazuri de leucemie acută cu megacarioblești (M_7 după clasificarea FAB) Ph-pozitive. La examenul citogenetic al celulelor medulare s-au găsit numeroase metafaze poliploide Ph-pozitive (fig. 62).

Cazurile de BMPC Ph-pozitive sînt foarte rare. În contrast, în leucemiile acute (LA) numărul de cazuri Ph-pozitive variază între 5—10% în leucemiile acute mieloide (LAM) și pînă la 25% din leucemiile acute limfoblastice (LAL) la adulți (48, 78). La sfîrșitul decadei '70 se punea întrebarea: „La Ph+ și LGC Ph+ reprezintă una sau două boli?" (11). O perioadă de timp, cazurile de LA Ph+ au fost interpretate ca crize blastice de LGC. În prezent, ele sînt considerate LA primare.

La începutul decadei '70, cercetătorii români au făcut un studiu dinamic al modificărilor cromozomiale în LA cu evoluție prelungită (43) și au urmărit evoluția clonală a LA Ph+ (44).

Frecvența mare (> 90%) a t(9; 22) în LGC a sugerat ipoteza că schimbul de ADN între cei doi cromozomi ar juca un rol central în patogenia bolii.

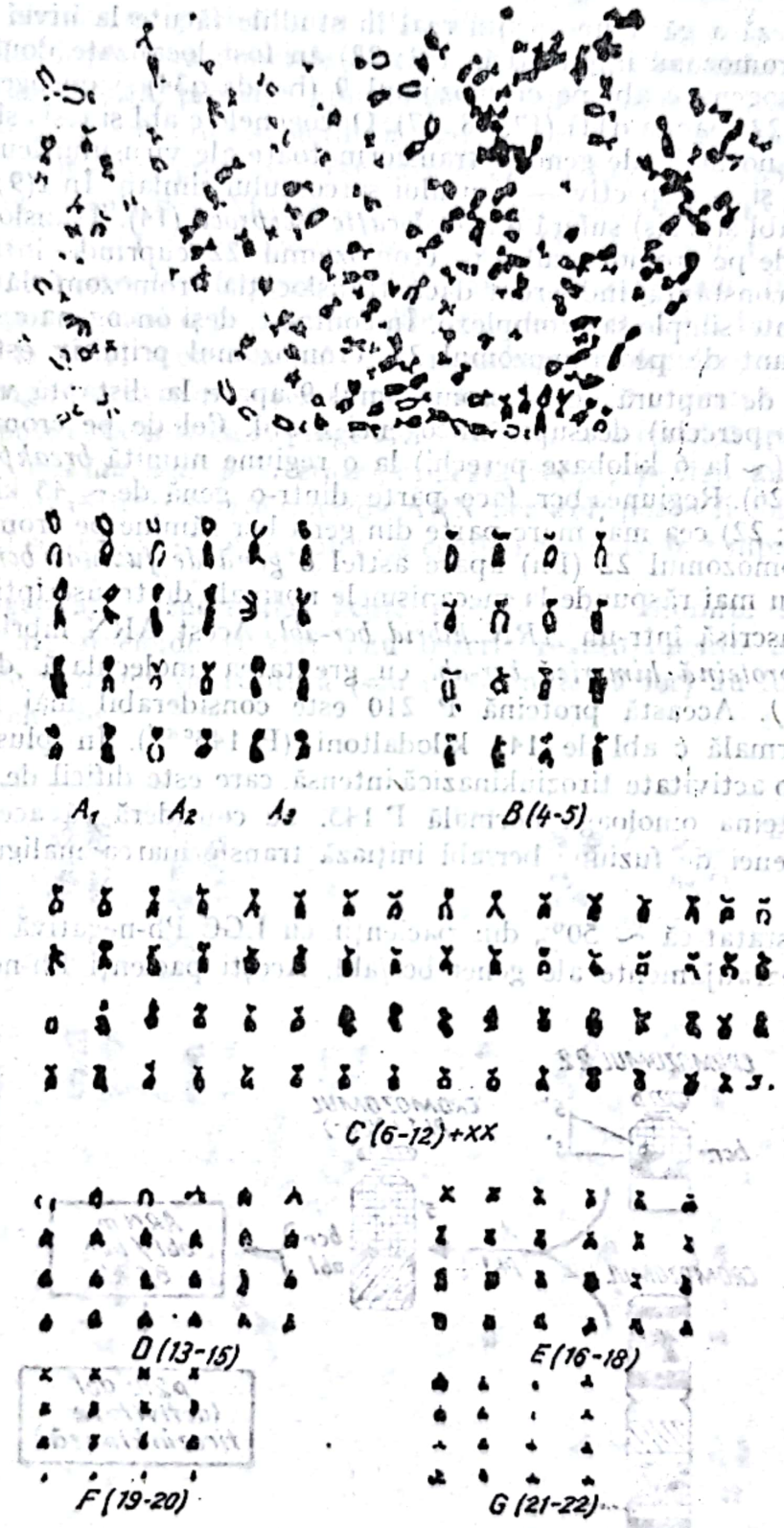


Fig. 62 — Metafaza şi cariotipul unei celule medulare de la un pacient cu leucemie acută cu megacarioblaşti: se observă seturi cvadruple de cromozomi în toate grupele (mitoză octoploidă) (8 n), iar în grupa G în fiecare set un cromozom mic, anormal (Ph) (x 3200) (57).

Scanned with OKEN Scanner

Această ipoteză a găsit un sprijin real în studiile făcute la nivel molecular. Pe cei doi cromozomi implicați în t(9; 22) au fost localizate două oncogene celulare: oncogena c abl pe cromozomul 9 (banda q34) și oncogena c sis pe cromozomul 22 (banda q11) (17, 28, 67). Oncogenele c abl și c sis sînt omoloagele celulare normale ale genelor transformatoare ale virusului leucemiei murine Abelson și — respectiv — virusului sarcomului simian. În t(9; 22) aceste oncogene (c abl și c sis) suferă o *translocație reciprocă* (14). Translocația oncogenei c abl de pe cromozomul 9 pe cromozomul 22 cuprinde întreaga genă c abl și este constantă, indiferent dacă translocația cromozomială este tipică sau cu variante simple sau complexe. În contrast, deși oncogena c sis este dislocată constant de pe cromozomul 22, cromozomul primitiv este variabil.

Punctul de ruptură de pe cromozomul 9 apare la distanță variabilă (~ 150 kilobaze perechi) deasupra oncogenei c abl. Cel de pe cromozomul 22 este limitat (~ la 6 kilobaze perechi) la o regiune numită *breakpoint cluster region* (bcr) (26). Regiunea bcr face parte dintr-o genă de ~ 45 kilobaze perechi. În t(9; 22) cea mai mare parte din gena bcr rămîne pe cromozomul 22 (Ph). Pe cromozomul 22 (Ph) apare astfel o *genă de fuziune bcr/abl*. Gena de fuziune nu mai răspunde la mecanismele normale de transcripție în ARN. Ea este transcrisă într-un *ARN hibrid bcr-abl*. Acest ARN hibrid este tradus într-o *proteină himerică bcr-abl* cu greutatea moleculară de 210 000 ($P\,210^{bcr\text{-}abl}$). Această proteină P 210 este considerabil mai mare decît proteina normală c abl de 145 kilodaltoni ($P\,145^{c\,abl}$). În plus, proteina P 210 are și o activitate tirozinkinazică intensă, care este dificil de a fi detectată în proteina omoloagă normală P 145. Se consideră că acest product (P 210) al genei de fuziune bcr/abl inițiază transformarea malignă în LGC (fig. 63).

S-a constatat că ~ 50% din pacienții cu LGC Ph-negativă au la nivel molecular rearanjamente ale genei bcr/abl. Acești pacienți Ph-negativi dar

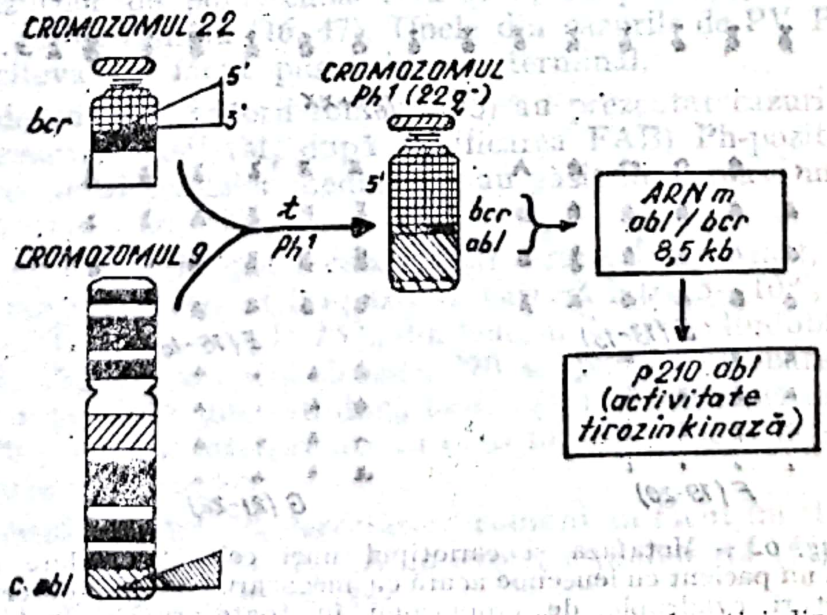


Fig. 63 — Reprezentarea diagramatică a translocației dintre cromozomii 9 și 22; t(9; 22) (q34 ; q11) la nivelul molecular (vezi textul).

bcr/abl pozitivi au un tablou clinic tipic de LGC și un răspuns la terapia cu interferon, similar cu pacienții cu LGC Ph-pozitivă.

În LAL Ph-pozitivă punctele de ruptură ale genei bcr diferă de cele din LGC. Ca o consecință, proteina hibridă care rezultă are o altă lungime (P 185 sau 190). Această diferență structurală ar putea reflecta activitatea biologică distinctă a celor două proteine, respectiv P 210 în LGC și P 185/190 în LAL (27). În unele cazuri de LAL, în special la copii, s-a constatat că, deși oncogena c abl suferă o translocație pe cromozomul 22, nu au fost detectate rearanjamente cu gena bcr (cromozom Ph „fals"). Aceste cazuri fără rearanjamente bcr pot să aibă o patogeneză diferită. Pe scurt, LAL Ph-pozitive sînt heterogene la nivel molecular. Aceste modificări moleculare ar reprezenta fenomene *trigger* pentru formele acute de leucemie și nu pentru cele cronice. Dar ele ar putea sta și la baza progresiei LGC din faza cronică spre cea acută. Tehnica *reacției lanțului polimerazei*, aplicată recent pentru amplificarea și detectarea de cantități foarte mici de ARN bcr abl, poate fi folosită pentru diagnosticul și aprecierea numărului de celule leucemice în timpul remisiunii.

Heterogenitatea leucemiilor acute mieloide. În anumite subtipuri de leucemii acute mieloide (LAM) s-au descris rearanjamente cromozomiale specifice. Pe punctele de ruptură (sau în vecinătatea lor) au fost localizate oncogene celulare.

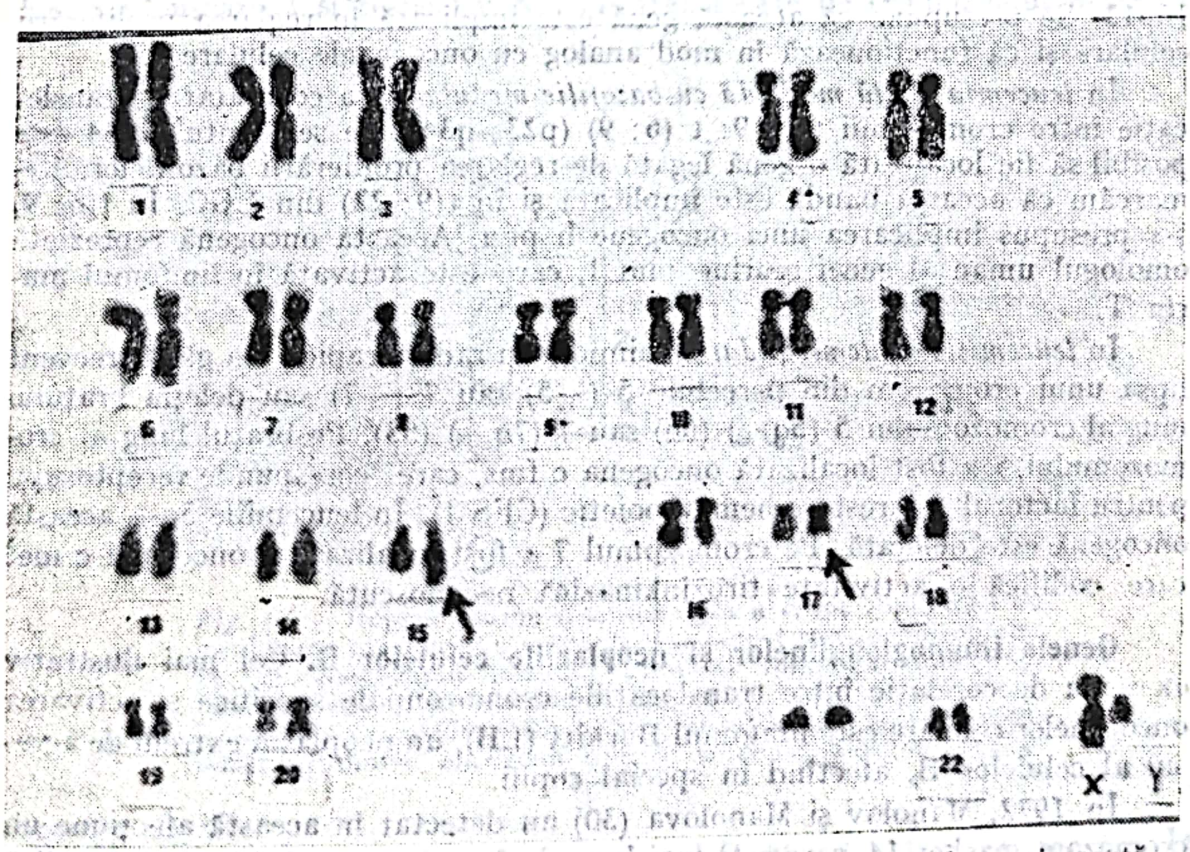


Fig. 64 — Cariotipul unei celule medulare de la un pacient cu leucemie acută promielocitară. *Săgețile* indică translocația dintre cromozomii 17 (17q-) și 15 (15q+): (tehnica de bandare G); (x 3200) (*Ștefănescu D.* și colab.) (13, 65).

În *leucemia acută promielocitară (LAP)* (M_3) s-a descris o translocație între cromozomii 15 și 17: t(15; 17) (q22; q21) (fig. 64) (13, 65). Frecvența acestei anomalii cromozomiale variază între 70 și 100% din cazurile de LAP. Această translocație este o caracteristică și pentru varianta LAP cu granulații mici (M_3V). Ea nu a fost semnalată în nici un alt tip de leucemie sau tumoră solidă.

La nivel molecular, pe cromozomul 15 a fost localizată oncogena c fes, iar pe cromozomul 17 — oncogena c erb A. În t(15; 17) oncogena c fes se găsește la distanță de punctul de ruptură al cromozomului 15, iar oncogena c erb A rămîne pe cromozomul 17q— și nu este implicată în rearanjamentul cromozomial din M_3.

În *leucemia acută mieloblasto-promielocitară* (M_2) s-a găsit o translocație între cromozomii 8 și 21: t(8; 21) (q22; q22). Frecvența acestei translocații variază între 10 și 33% din cazurile de M_2. Pe brațul lung al cromozomului 8 au fost localizate două oncogene: c myc și c mos. În timp ce oncogena c mos rămîne pe cromozomul 8q—, oncogena c myc este translocată pe cromozomul 21q+.

În *leucemia acută mieloblasto-monocitară cu eozinofilie medulară* (M_4E_0) s-au semnalat frecvent anomalii ale cromozomului 16: inv16 (q13; q22), del16 (q22) sau t(16; 16) (p13; q22). Pe banda 16q22 a fost localizat un grup de gene. În inv 16 acest grup de gene este clivat. O parte rămîne pe banda 16q22 și o parte se mută pe banda 16p13. Una din aceste gene (MT II A) are un promotor foarte puternic, care activează probabil o genă celulară pe banda 16p13. Se presupune că această genă este implicată în reglarea proliferării celulare și că funcționează în mod analog cu oncogenele celulare (59).

În *leucemia acută mieloidă cu bazofilie medulară* s-a constatat o translocație între cromozomii 6 și 9: t (6; 9) (p23; q34). Pe segmentul 9q34 este posibil să fie localizată o genă legată de reglarea proliferării bazofilelor. Remarcăm că această bandă este implicată și în t(9; 22) din LGC. În t(6; 9) s-a presupus implicarea unei oncogene h pim. Această oncogenă reprezintă omologul uman al genei murine pim 1, care este activată în limfomul murin T.

În *leucemiile acute secundare* (chimio- sau radioterapiei) s-a găsit frecvent lipsa unui cromozom din perechile 5 (—5) sau 7 (—7) sau deleția brațului lung al cromozomului 5 (5q—) (66) sau 7 (7q—) (53). Pe brațul lung al cromozomului 5 a fost localizată oncogena c fms, care corespunde receptorului pentru factorul de creștere hematopoietic (CFS 1). În leucemiile 5q— această oncogenă este deletată. Pe cromozomul 7 a fost localizată o oncogenă c met care codifică o activitate tirozinkinazică necunoscută.

Genele imunoglobulinelor și neoplaziile celulelor B. Cel mai ilustrativ exemplu de corelație între translocațiile cromozomiale specifice și activarea oncogenelor celulare este limfomul Burkitt (LB), un neoplasm extrem de agresiv al celulelor B, afectînd în special copiii.

În 1972, Manolov și Manolova (30) au detectat în această afecțiune un cromozom marker 14, care este mai lung decît cromozomul 14 normal, adică un 14 q+. În 1976, Zech și colab. (76) au constatat că cromozomul 14q+ este rezultatul translocației unui mic segment din regiunea distală a cromozomu-

lui 8, la capătul distal al cromozomului 14. În următorii doi ani, alți cercetători din America, Europa și Japonia au semnalat două variante ale translocațiilor cromozomiale din LB (68). La aceste variante segmentul distal al cromozomului 8 era translocat pe cromozomul 22 sau 2. În acest fel, s-a stabilit că LB se caracterizează prin trei tipuri de translocații, și anume:

1. t(8; 14) (q24; q32) (în 75% din cazuri),
2. t(8; 22) (q24; q11) (în 16% din cazuri) și
3. t(2; 8) (p13; q24) (în 9% din cazuri).

Se poate ușor observa că ruptura de pe cromozomul 8 se produce pe aceeași bandă (q24) și că porțiunea distală a cromozomului 8 este implicată în trei translocații cu cromozomii 14, 22 și 2. Interesant este faptul că pe acești cromozomi se găsesc loci pentru imunoglobuline (Ig).

S-a observat că aceste benzi sînt frecvent interesate în anomaliile cromozomiale caracteristice diferitelor tipuri de neoplazii ale celulelor B. S-a sugerat o relație între genele Ig și mecanismele patogenice ale acestor afecțiuni.

Această ipoteză inițială a găsit un suport în rezultatele obținute la nivelul molecular. Astfel, oncogena c myc (omologul celular al diverselor virusuri leucemogene aviare) a fost localizată pe cromozomul 8 banda q24 (18). Mai mult chiar, în cazul translocației uzuale t(8; 14), gena c myc este translocată de pe cromozomul 8 pe cromozomul 14 și rearanjată cu gena lanțului greu al Ig (fig. 65) (51). În variantele rare t(8; 22) și t(2; 8), genele care codifică lanțurile ușoare λ și respectiv K, sînt translocate pe cromozomul 8.

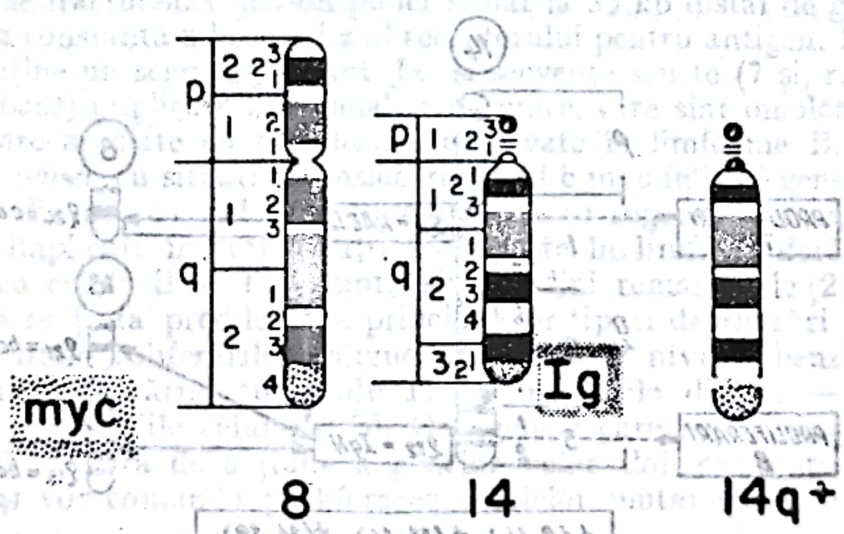


Fig. 65 — Reprezentarea diagramatică a cromozomului 8 cu localizarea oncogenei c myc *(puncte mari)* și a cromozomului 14, cu localizarea lanțului greu al imunoglobulinei (Ig) *(puncte mici)*; în dreapta, cromozomul 14q+ (după translocația cu cromozomul 8); în porțiunea distală apare rearanjamentul dintre oncogena c myc și gena lanțului greu al Ig (61).

S-a demonstrat că cel puțin în unele LB cu t(8; 14) ruptura genei Ig este în apropierea regiunii *enhancer*, care devine prin translocație adiacentă oncogenei c myc. În celulele acestor LB s-a constatat că nivelul expresiei

c myc este crescut. În puține LB s-a observat că nivelul c myc nu este crescut, dar natura proteinei c myc este alterată. Astfel, în prezent, se poate afirma că toate translocațiile care interesează oncogena c myc de pe cromozomul 8 și una din genele Ig de pe cromozomii 2, 8 sau 22 duc la *alterarea structurii, cantității sau expresiei proteinei c myc*. Aceasta este considerată o etapă esențială în transformarea celulelor B normale în celule maligne, care constituie LB.

O serie de studii recente (18) sugerează că infecția cu virus Epstein Barr (VEB) și activarea c myc pot fi implicate în dezvoltarea *in vivo* a limfomului Burkitt și a fracțiunii (50%) de limfoame nehodgkiniene asociate cu AIDS, care sînt VEB-pozitive.

Mecanismele moleculare care determină activarea c myc în LB au analogie în alte tipuri de neoplazii ale celulelor B.

Astfel, t(11; 14) (q13; q32) este comună în leucemia limfatică cronică cu celule B, în limfoamele maligne de tip difuz cu celule mici și mari și în mielomul multiplu. Examinarea structurii cromozomului 11 aproape de punctul de ruptură a arătat secvențe *signal-like* tipice (definite 7 mer și 9 mer), care sînt prezente și în genele Ig. În > 60% din limfoamele maligne nodulare sau foliculare se găsește o t(14; 18) (q32; q21). La nivelul punctelor de ruptură au fost puse în evidență secvențe *signal-like*. Porțiunile de pe cromozomii 11 și 18 care se rearanjează cu genele Ig fac parte din gene mai complexe și care au fost desemnate bcl 1 și, respectiv, bcl 2 (fig. 66). Întrucît juxtapoziția lor cu gena lanțului greu al Ig este probabil la originea unor neoplazii ale celulelor B, ele sînt considerate oncogene.

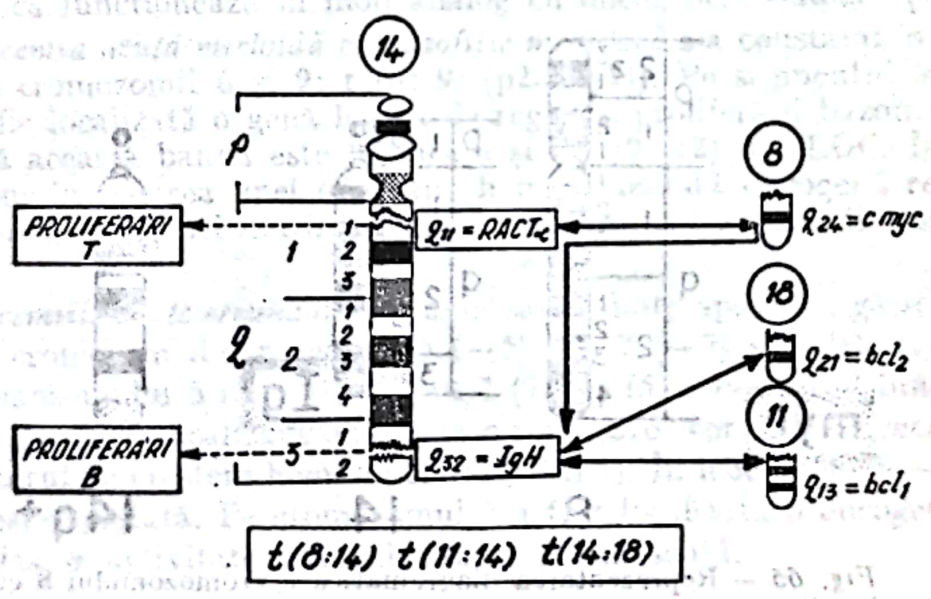


Fig. 66 — Principalele translocații asociate cu limfoproliferările T și B în relație cu rearanjarea unor oncogene pe cromozomul 14 la nivelul locilor genelor lanțului α al receptorului pentru antigen al celulelor T (RACT α) și al lanțului H al Ig.

În LAL-B cu t(4; 11) (q21; q22) s-au găsit rearanjamente ale genelor Ig. Oncogena c ets 1 este omoloaga celulară a genei retrovirale, care provoacă eritroblastoza și mieloblastoza la păsări. Ea a fost localizată la oameni pe cromozomul 11, banda q22. În LAL cu t(4; 11) s-a observat o translocație

a acestei oncogene de pe cromozomul 11 pe cromozomul 4 cu rearanjamente structurale şi amplificare.

Genele receptorului pentru antigen al limfocitelor T şi neoplaziile celulelor T. Într-un număr de neoplasme cu celule T s-au decelat restructurări la nivelul locilor unde sînt plasate genele pentru receptorul pentru Ag (14q11 — locusul genei pentru lanţul α — şi 7q32 — locusul genei pentru lanţul β). În leucemiile acute de tip T caracterizate prin t(11; 14) (q13; q11) se produce secţionarea genei pentru lanţul α între segmentele Vα şi Cα: segmentul care comandă sinteza domeniului variabil rămîne pe cromozomul 14, iar segmentul distal de punctul de fractură, care codifică domeniul constant, se translocă pe cromozomul 11. Se presupune că acest eveniment conduce la activarea unei oncogene de la nivelul locusului 11q13, denumită provizoriu tcl 2 (31). În LAL-T, care se dezvoltă la bolnavii cu ataxie-telangiectazie, s-a observat o translocaţie omoloagă între perechea de cromozomi 14: t(14;14) (q11.2; q32.2), iar leziuni ale aceloraşi loci au fost înregistrate la unii bolnavi cu leucemie limfatică cronică de tip T, unde s-a depistat inv14 (q11.2; q32.2). Se presupune că banda 14q32 ar conţine locusul altei oncogene — tcl 1 — care ar putea fi implicată în aceste proliferări (16, 11, 76.)

În observaţiile de mai sus, relaţia dintre proliferare şi oncogene este deductivă, deoarece existenţa celor două oncogene incriminate nu a fost dovedită formal. Mai recent însă, s-a semnalat activarea oncogenei c myc în proliferări maligne ale limfocitelor T (21, 39, 61). Analiza moleculară a ADN-ului extras din celulele liniei SKW-3 de celule T leucemice, care prezintă t(8; 14) (q24; q11), a demonstrat translocarea genei c myc la nivelul locusului 14q11 care se fracturează într-un punct situat la 35 kb distal de genele pentru regiunea constantă a lanţului α al receptorului pentru antigen. Punctul de ruptură conţine un segment codant Jα şi secvenţe scurte (7 şi, respectiv, 9 perechi de baze) implicate în semnalele de unire, care sînt omoloage cu secvenţe similare asociate cu translocaţii observate în limfoame B. Ar exista deci un paralelism cu situaţia translocării genei c myc în locii genelor imunoglobulinelor din neoplasmele cu celule B, ceea ce sugerează că mecanismele moleculare implicate în translocaţiile observate în limfoproliferările maligne umane cu celule B şi T prezintă similitudini remarcabile (21). Cromozomul 14 pare ţinta predilectă a principalelor tipuri de alterări cariotipice asociate cu limfoproliferările maligne (rupturile la nivelul benzii q11 caracterizează proliferările cu celule T, iar rupturile distale — q32 — se asociază cu neoplaziile celulelor B). Oncogenele care se translocă în aceste puncte intră în sfera de acţiune a genelor celor doi receptori, unde vor fi activate şi vor comanda proliferarea celulelor mutante.

Mecanismele de proliferare neoplazică

Rolul unor oncogene în transmiterea intracelulară a informaţiilor. Celulele specializate sînt supuse presiunii continue exercitate de o mulţime de stimuli extracelulari (factori de creştere, citokine, hormoni, mediatori chimici, fotoni etc.). În funcţie de specializarea lor, celulele exprimă anumiţi receptori pe membrana externă, cu ajutorul cărora selectează stimulii specifici şi răspund la această stimulare prin proliferare şi/sau prin alte activităţi care le definesc funcţia (metabolism, secreţie, contracţie, fototransducţie

Scanned with OKEN Scanner

etc.). Informaţiile extrem de diverse furnizate de stimulii externi sînt convertite la nivelul receptorilor într-un număr foarte redus de modele de semnale, care sînt amplificate şi transmise aparatului genetic nuclear prin intermediul unor mesageri secundari, care operează în celule în mod identic. Cele mai cunoscute căi de semnalizare intracelulară implică adenozinmonofosfatul (AMP) ciclic şi compuşi derivaţi din lipidele fosfoinozitolice: inozitol-trifosfatul (IP_3) şi diacilglicerolul (DG).

Recent, s-a demonstrat legătura strînsă dintre unele oncogene celulare şi sistemul de semnalizare, dependent de ciclul metabolic al lipidelor fosfoinozitolice (6). Aceşti compuşi sînt localizaţi pe faţa internă a membranei celulare. Fosforilări succesive duc la generarea fosfatidil-inozitol-4,5-difosfatului (PIP_2), care este precursorul imediat al IP_3. Productele oncogenelor src şi ros ar juca rolul kinazelor specifice care catalizează aceste reacţii. La celulele în repaus sistemul se opreşte la nivelul PIP_2, care poate fi defosforilat pentru recuperarea energiei consumate, pînă la regenerarea compuşilor iniţiali. Acest echilibru dinamic este întrerupt prin intervenţia semnalului extern. Stimularea receptorilor membranari induce activarea unei hidrolaze denumite PIP_2-fosfodiesterază (PDE) sau fosfolipază C, care provoacă scinderea PIP_2 în IP_3 şi DG. Aceşti doi compuşi sînt mesageri secundari care stimulează creşterea celulară. IP_3 difuzează în citoplasmă şi are proprietatea de a mobiliza Ca^{++} depozitat la nivelul reticulului endoplasmic învecinat cu membrana celulară. Ca^{++} eliberat din depozite stimulează activitatea celulară în mod indirect, după ce formează complexe cu proteine receptoare specifice. Calmodulina, cea mai importantă proteină intracelulară receptoare de Ca^{++}, operează prin intermediul unor kinaze specifice, care catalizează fosforilarea unor proteine celulare funcţionale, realizînd astfel transformarea semnalului generat de creşterea intracelulară a Ca^{++} în activităţi specifice (7, 56).

DG acţionează la nivelul membranei celulare, unde stimulează proteinkinaza C. Aceasta induce activarea sistemului de transport Na^+/H^+ şi creşterea consecutivă a pH-ului citoplasmatic.

Relaţia dintre variaţia intracitoplasmatică a evenimentelor ionice mediate de IP_3 şi DG şi creşterea celulară poate fi dedusă din faptul că ele induc transcrierea rapidă a oncogenelor intranucleare fos şi myc, care comandă sinteza unor producte capabile să activeze sinteza ADN (71). Transmiterea semnalului de la R la PDE ar putea fi mediată de unii compuşi din clasa proteinelor G, cunoscute prin proprietatea de a lega şi hidroliza GTP şi de a transmite semnale prin sistemul dependent de AMP ciclic (24).

Experienţe efectuate pe diverse tipuri de substrate (plachete, mastocite, fotoreceptori) sugerează însă şi existenţa unor relaţii între GTP şi mecanisme secretoare dependente de Ca^{++} sau abilitatea unor proteine care ataşează GTP de a creşte *turnover*-ul inozitol-fosfolipidelor. Recent, s-a demonstrat că productul oncogenei c ras (proteina p 21) ataşează cu aviditate GTP sub acţiunea factorului epidermic de creştere, avînd totodată şi capacitatea de a hidroliza GTP într-un mod asemănător altor proteine G. Rolul

Scanned with OKEN Scanner

jucat de OP p 21 în dirijarea semnalului de la R la PDE este sugerat de efectele induse de o mutaţie punctiformă a genei c ras. OP mutantă întreţine formarea IP_3 şi a DG, independent de controlul exercitat de factorii de creştere (6). Aceste date, împreună cu localizarea intramembranară a OP p 21, sugerează implicarea acesteia în realizarea cuplajului funcţional dintre R şi sistemul de transducţie a semnalelor mediate de IP_3 şi de DG (fig. 67).

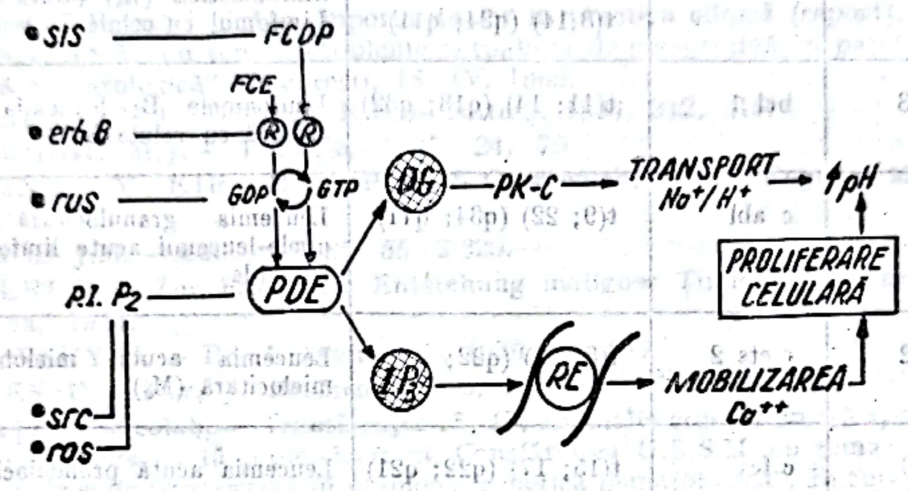


Fig. 67 — Transducţia semnalelor prin mesagerii derivaţi din compuşii cu inozitol.

Oncogenele celulare şi proliferarea neoplazică. Activitatea unor oncogene este mult mai mică în celulele normale decît în cele tumorale. Cercetarea oncogenei c myc în limfocitele B normale evidenţiază un paralelism între nivelurile de activitate ale genei şi activitatea celulară (37). Pe parcursul maturării lor, de la celula stem pînă la celulele efectoare finale, limfocitele B străbat mai multe etape intermediare, în care perioade de proliferare celulară sînt intercalate cu trei momente de repaus, în care celulele rămîn în G_0: etapa în care limfocitele B devin capabile să reacţioneze cu Ag, etapa de formare a celulelor de memorie şi etapa formării plasmocitelor. Recrutarea celulelor în ciclul celular activ se produce la comanda unor stimuli specifici (antigenele) şi coincide cu activarea genei c myc.

Limfocitele neoplazice din limfomul Burkitt exprimă o activitate c myc mult mai mare decît nivelurile pe care le exprimă limfocitele B normale în cursul proliferărilor reactive. Activitatea genei c myc şi proliferarea limfomatoasă sînt continue.

În exemplele citate în tabelul XCVIII, oncogenele asociate cu proliferările respective sînt în stare activă. Pare deci plauzibil să se considere că proliferarea malignă şi expresia anormală a unor oncogene să fie strîns asociate.

TABELUL XCVIII

Exemple de asocieri între oncogene celulare (c onc) şi rearanjamente cromozomiale în leucemii şi limfoame

Nr.	Locus	c onc	Genotip malign	Fenotip malign
1.	8q24	c myc	t(8;14) (q24; q32) t(8;14) (q24; q11)	Limfomul Burkitt; leucemia acută limfoblastică (L_3) (Burkitt-*like*) Limfomul cu celule T
2.	11q13	bcl 1	t(11; 14) (q13; q32)	Limfoamele B; leucemia limfatică cronică cu celule B
3.	9q34	c abl	t(9; 22) (q34; q11)	Leucemia granulocitară cronică; unele leucemii acute limfoblastice şi mieloide
4.	21q22	c ets 2	t(8; 21) (q22; q22)	Leucemia acută mieloblasto-promielocitară (M_2)
5.	15q26	c fes	t(15; 17) (q22; q21)	Leucemia acută promielocitară (M_3)
6.	11q23	c ets 1	t(9; 11) (p21; q25) t(4; 11) (q21; q23)	Leucemia acută monocitară (M_5) Leucemia acută bifenotipică

Concluzii

1. Tehnicile de bandare a cromozomilor de înaltă rezoluţie au permis să se precizeze că în unele subtipuri de leucemii şi limfoame există rearanjamente cromozomiale specifice.

2. Investigaţiile făcute la nivel molecular au avut ca urmare localizarea la nivelul rupturilor cromozomiale a unor oncogene celulare.

3. S-a încercat să se stabilească corelaţii între rearanjamentele cromozomiale specifice şi activarea oncogenelor celulare. Cele mai multe corelaţii au fost descrise în leucemia granulocitară cronică, limfomul Burkitt şi unele subtipuri de leucemie acută mieloidă.

4. S-a emis ipoteza că modificarea oncogenelor celulare, secundară translocaţiilor cromozomiale, reprezintă o etapă esenţială în procesul complex de transformare malignă.

5. În perspectivă, este posibil ca markerii tumorali moleculari (bcr-abl, c myc, bcl 1, bcl 2, rearanjamentele genelor IgG şi ale receptorului celulelor T etc.) să reprezinte baza pentru noi criterii privind diagnosticul, clasificarea, evoluţia şi orientarea terapiei (restaurarea funcţiilor unor oncogene sau blocarea celor alterate) în leucemii şi limfoame.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. AISENBERG A.C., KRONTIRIS T.G., MAK T.W. și colab. — New Engl. J. Med., 1985, 313, 529.
2. AISENBERG A.C., WILKES B.M. — Blood, 1985, 66, 1 215.
3. BAER R., LEFRANC M.P., MINOWADA J. și colab. — Mol. Biol. Med., 1986, 3, 265.
4. BARTRAM C.R. și colab. — Nature, 1983, 306, 277.
5. BERCEANU ȘT., COLIȚĂ D., NICOARĂ S. — Probleme actuale în patologia genetică hematologică și importanța lor în practica clinică (raport), Consfătuirea U.S.S.M. cu tema „Probleme actuale și de perspectivă în patologia genetică hematologică", București, 15. IV. 1989.
6. BERRIDGE M.J., IRVINE R.F. — Nature, 1984, 312, 315.
7. BERRIDGE M.J. — Triangle, 1985, 24, 79.
8. BERTNESS V., KIRSCH I., HOLLIS G. și colab. — New Engl. J. Med., 1985, 313, 534.
9. BISHOP J.M. — Cancer, 1985, 55, 2 329.
10. BOVERI R. — Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren, Fischer Verlag, Jena, 1914.
11. CATOVSKY D. — Br. J. Haematol., 1979, 42, 493.
12. COHEN P. — Eur. J. Biochem., 1985, 151, 439.
13. COLIȚĂ A. și colab. — Translocația 15; 17, anomalie cromozomială specifică pentru leucemia acută promielocitară, Consfătuirea U.S.S.M. cu tema: „Probleme actuale și de perspectivă în patologia genetică hematologică", București, 15. IV. 1989.
14. COOPER G. — Science, 1982, 217, 801.
15. COOPER M.D. — New Engl. J. Med., 1987, 317, 1 432.
16. CROCE C.M., ISOBE M., PALUMBO A. și colab. — Science, 1985, 227, 1 044.
17. DALLA-FAVERA R. și colab. — Science, 1982, 218, 686.
18. DALLA-FAVERA R. și colab. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1982, 79, 7 824.
19. DAVEY M.P., WALDMAN T.A. — New Engl. J. Med., 1986, 315, 509.
20. ERICKSON J., WILLIAMS D.L., FINAN J. și colab. — Science, 1985, 229, 784.
21. FINGER L.R., HARVEY R.C., MOORE C.A. și colab. — Science, 234, 982.
22. FOON K.A., TODD III R.F. — Blood, 1986, 68, 1.
23. FOON K.A., GALE R.P., TODD III R.F. — Semin. Hematol., 1986, 23, 257.
24. GILMAN A.G. — Cell, 1984, 36, 577.
25. GREAVES M.F. — Science, 1986, 234, 697.
26. GROFFEN J. și colab. — Cell, 1984, 36, 93.
27. GROSVELT G. și colab. — BCR-ABL oncogene in CML and Ph (+) ALL, The XXIIth Congress of the Internat. Soc. Hematol. (abstr.), Milano, 1988, p. 103.
28. HEISTERKAMP N. și colab. — Nature, 1982, 299, 747.
29. HELDIN C.E., WESTERMARK B. — Cell, 1984, 37, 9.
30. HENNINK M., DONOGHUE D.J. — Science, 1984, 226, 1 197.
31. HOPPIN E.C., LEWIS J.P. — Ann. Intern. Med., 1975, 83, 820.
32. HUNTER T., COOPER J.A. — Ann. Rev. Biochem., 1985, 54, 897.
33. HUNTER T., COOPER J.A. — Ann. Rev. Biochem., 1985, 54, 997.
34. HUNTER T. — Cell, 1987, 50, 823.
35. JARRETT R., MITSUYA H., MANN D.L. și colab. — J. Exp., 1986, 163, 383.
36. MANOLOV G., MANOLOVA Y. — Nature, 1972, 237, 33.
37. MARCU K., MELCHERS F., MORSE III H.C. și colab. — Immunol. Today 1986, 7, 249.

Scanned with OKEN Scanner

38. MARX J.L. — Science, 1984, 224, 271.
39. MATHIEU-MAHUL D., CAUBET J.F., BERNHEIM A. și colab. — EMBO J., 1985, 4, 3 427.
40. MAXIMILIAN C., IOAN DOINA MARIA — Genetica Medicală, Edit. Medicală, București, 1986.
41. McCAW B.K., HECHT F., HARDEN D.G. și colab. — Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1975, 72, 2 071.
42. MOTOIU I., GOCIU M., ȘERBAN PÎRÎU G. și colab. — Rev. Roum. Méd. Méd. Interne, 1969, 6, 1, 267.
43. MOTOIU-RĂILEANU I., GOCIU M., BERCEANU ȘT. — Stud. Cercet. Med. Int., 1971, 12, 4, 369.
44. MOTOIU-RĂILEANU I., BERCEANU ȘT. — Stud. Cercet. Med. Int., 1971, 6, 12, 537.
45. NEUMANN R., LIEDHEGENER O. — Lab. Med., 1988, 4, 13.
46. NICOARĂ S., BUTOIANU ELENA, BROȘTEANU ROXANA — Lancet, 1967, 2, 1 312.
47. NICOARĂ S., BUTOIANU ELENA, GINGOLD N. — Polycythaemia vera Ph^1 positive, Comunicare Soc. Internaț. Chim. și Imunoterap., Viena, 14—15. XI. 1975 și Rev. Roum. Méd. Méd. Interne, 1977, 15, 57.
48. NICOARĂ S., ȘTEFĂNESCU D., ROMAN STELA și colab. — Leucemie acută limfoblastică Ph^1 pozitivă cu fenotip hibrid, Comunicare U.S.S.M., Secția Hematologie, București, 1987.
49. NICOLAU C.T., NICOARĂ S. și colab. — Med. Internă (Buc.), 1964, 16, 775.
50. NOSSAL G.J.V. — New Engl. J. Med., 1987, 316, 1 320.
51. NOWELL P., HUNGERFORD D.A. — Science, 1960, 132, 1 197.
52. OLINICI C.D. — Citogenetică clinică, p. 115, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1983.
53. OLINICI O. — Modificări cromozomiale în sindroamele mielodisplazice (coraport), Consfătuirea U.S.S.M. cu tema: „Probleme actuale și de perspectivă în patologia genetică hematologică", București, 15. IV. 1989.
54. PITTALUGA S., UPPENKAMP M., COSSMAN J. — Blood, 1987, 69, 1 062.
55. POPESCU E.R., NICOARĂ S., POPESCU și colab. — Med. Interna (Buc.), 1970, 22, 1 393.
56. RASMUSSEN H. — New Engl. J. Med., 1986, 314, 1 094 și 1 164.
57. ROWLEY J.D. — Nature, 1973, 243, 290.
58. ROWLEY J.D. — Science, 1983, 216, 749.
59. ROWLEY J.D. — Nonrandom chromosome changes in hematologic diseases, în: Atlas of blood cells, Zucher D.-Franklin și colab. (red.), ed. a II-a, p. 697, Ed. Ermes, Milano, 1988.
60. ROYER H.D., REINHERZ E.L. — New Engl. J. Med., 1987, 317, 1 136.
61. SAGLIO G., GUERRASIO A., GAVOSTO F. — Haematologica, 1986, 71, 497.
62. SPANDIDOS D.A., ANDERSON M.L.M. — Mutat. Res., 1987, 185, 271.
63. SPIERS A.S.D. — Med. Clin. North. Am., 1984, 68, 713.
64. SPORN M.B., ROBERTS A.B. — Nature, 1985, 313, 745.
65. ȘTEFĂNESCU D., MOTOIU I., NICOARĂ S. și colab. — Contribuția citogeneticii la stabilirea diagnosticului și evaluarea prognosticului în leucemii și limfoame (coraport), Consfătuirea U.S.S.M. cu tema; „Probleme actuale și de perspectivă în patologia genetică hematologică", București, 15. IV. 1989.
66. SUCIU S., RĂDULESCU E., MARINCA E. și colab. — Cromozomul 5q— în sindromul mielodisplazic, Consfătuire U.S.S.M. cu tema: „Probleme actuale și de perspectivă în patologia genetică hematologică", București, 15. IV. 1989.
67. SWAN D.C. și colab. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1982, 79, 4 691.
68. VAN DEN BERGHE H. și colab. — Cancer Genet. Cytogenet., 1976, 1, 9.
69. WALDMAN T.A., DAVIS M.M., BONGIOVANNI K.F. și colab. — New Engl. J. Med., 1985, 313, 776.

Scanned with OKEN Scanner

70. WALDMAN T.A., KORSMEYER S.J., BAKHSHI A. și colab. — Ann. Intern. Med., 1985, 102, 497.
71. WEINBERG R.A. — Science, 1985, 230, 770.
72. WEISS L.M., HU E., WOOD G.S. și colab. — New Engl. J. Med., 1985, 313, 539.
73. WRIGHT A.F. — J. Clin. Pathol., 1986, 39, 1 281.
74. YUNIS J.J. (sub red.) — Human chromosome methodology, Academic Press, New York, Londra, 1965.
75. YUNIS J.J. — Science, 1983, 221, 227, 236.
76. ZECH L. și colab. — Int. J. Cancer, 1976, 17, 47.
77. ZECH L., GAHRTON G., HAMMARTSON L. și colab. — Nature, 1984, 308, 858.
78. XXX — Philadelphia chromosome positive leukemias, Lancet (editorial), 1979, 1, 857.
79. XXX — ISCN — An international system for human cytogenetic nomenclature-high resolution banding, Cytogenet. Cell Genet., 1981, 31, 1.

Scanned with OKEN Scanner

INDEX

A

absorbţiometrie bifotonică 339
— monofotonică 339
ac Chiba 262
acetilcolină 18, 19, 21, 28, 31
acid aspartic 31
— clavulanic 45
— etidronic 357
— gama-aminobutiric (GABA) 29, 247, 254
— glutamic 31, 255
— kainic 31
ACHPA 163
ACTH 31
activitate intrinsecă 17
adenilatciclază 17, 24, 25, 27, 29
adenom hepatic 235
ADN 407, 408, 415
adrenalină 24, 26, 31, 173
agenţi alchilanţi 16
agonişti 17, 28
AHPA 163
aldosteron 158, 184
alveolită sarcoidotică 119, 121, 127
amfetamină 27
amilazemie 296
amlodipină 194
amidinopeniciline 43
aminoacizi aromaţi (AAA) 255
— ramificaţi 255
aminopeniciline 42
AMPc 19, 23, 25, 29, 32, 81
anemie 80, 84, 85, 86
angină pectorală 183, 211
angiografie 274
— radioizotopică 207, 209
angiotensin convertaza 131, 132
angiotensină 31, 131, 155, 157, 159, 162, 163, 164, 190
angiotensinogen 155, 157, 162, 165, 169
angioplastie coronariană 213
angiosarcom hepatic 236
anomalii cromozomiale 416
antagonişti 17, 28
antibiotice 36, 39, 40
anticorpi 15, 123, 144
— anti Epo-r-U 85, 87, 88
— antimicobacterieni 104
— monoclonali 404
— specifici antirenină 159, 161
— — reninei 160
antigene 15
— HLA 118, 119, 228, 308, 312, 313, 315, 317
antihistaminice 28, 29
antiparkinsoniene 22
antiserotoninergice 190
antitripsină 165
apomorfină 27
arginină 225
ARP 186, 191, 192, 195
artrită enteropatică 317, 318
— gonococică 313
— psoriazică 307, 313, 314
— reactivă 307
— seronegativă 307
— atenolol 26, 182, 214
— autacoizi 18
— autoanticorpi 238

B

bacili gramnegativi 38
— grampozitivi 38
bacteriurie 385, 389, 390
barbiturice 30
benzodiazepine 30
bepridil 193
beta-blocante 158, 183, 217, 280
betalactamaze 45
betalactamine 41

Scanned with OKEN Scanner

bicuculină 29
biopsie hepatică 274
— osoasă 339
blocante de calciu 193, 194, 199
— H_2 280
boala Alzheimer 22
— Behçet 307
— Crohn 307, 318
— Hodgkin 409
— Lyme 314
— Parkinson 27
— venoocluzivă 234
— Whipple 307, 318
bombezină 31, 297
bradikinină 31, 193
bromcriptină 27, 254, 256
bronhodilatatoare 140
bronșită cronică 138, 139

C

calcitonină 31, 324, 327, 349, 353, 355
calciu 325, 345, 352, 432
calciurie 340
calcul biliar 381
— renal 373
calmodulină 432
canale ionice 20
— — pentru Ca 30, 173
— — — Cl 17, 29, 280
— — — K 17, 21, 30, 188, 189
— — — Na 17, 21, 30
captopril 166
carboxipeniciline 43
carcinom hepatocelular 235
cariotip 425
carnozină 31
carvedilol 181, 184
catapamină 254
catecolamine 82
catepsină 161
celilprolol 181, 183
celulă epitelioidă 124
— stem 77, 85, 403
ceruleină 297
chimioterapice 36
chisturi pancreatice 294
cimetidină 29
cinarazină 194
ciroză biliară primitivă 242, 264
— hepatică 272, 277, 282
cistită 391
citocrom P-450 223, 224
citokine 329
clearence creatininic 178
clonă 409
clonidină 26
coagulare intravasculară diseminată (CID) 258
coci gramnegativi 38
— grampozitivi 38
cofeină 332
colchicină 275
colestază 230, 231
colesterol 175, 185, 187, 189
complexe imune circulante 123, 124
computertomografie 129
corpi asteroizi 124
— Schaumann 124
corticosteroizi 256
cromozomi 410, 415, 416, 425, 430
cromozomul Ph 422
curarizante 22

D

darodipină 194
debitmetrie portală 265
dedrogyl 347
difosfoglicerat eritrocitar 80
difosfonați 357
dilevalol 181, 185
diltiazem 193, 194
dinorfine 32
dobutamină 26
dopamină 26, 27
doxazosin 173, 174

E

edem cerebral 258
— Quincke 87, 88
enalapril 176
encefalopatie hepatică 245, 246—249
endorfine 31, 32
enkefaline 31, 32
enteză 310
entezită 310, 312
enzimă de conversiea angiotensinei 157

Scanned with OKEN Scanner

epinefrină 266
epoxidhidrolaze 224
eritroblaşti 77
eritropoietină 72—82
— recombinant-umană (Epo-r-U) 83—92
estradiol 348
estriol 348
estrogeni 347, 353

F

factor atrial natriuretic 157, 159, 184
— β de creştere şi transformare 330
— de activare a osteoclastelor 330
— — creştere derivat din macrofage 126
— — — epidermică 330
— — — fibroblastică 330
— — — osoasă 330
— relaxant derivat din endoteliu (EDRF) 188
factori de coagulare 258
fasciită plantară 312
felodipină 194
fenilalanină 255
fentolamină 173
fibronectină 126
fibroscopie 272
fibroză perisinusoidală 230, 232
— pulmonară 125, 126
fluorură de sodiu 352, 353
fosfatază alcalină 340
fosfaturie 340
fosfor 332, 340, 357
fungi patogeni 38

G

gallopamil 194
ganglioplegice 22
gastrină 31
genă 426, 428, 429
genom 407
germeni „de spital" 37, 38
glicină 17, 29
glipresină 252, 283
glucagon 31, 256
glucocorticoizi 328, 330
glutation-S-transferază (GST) 224, 228
granuloame hepatice 230, 232
granulom sarcoidotic 124
guanfacină 187

H

halotan 240
hematom renal 377
hemocistinurie 337
hemodializă 258
hemoglobină 80, 82, 91
hemoptizie 105
hemoragie digestivă 247, 261, 269, 277, 282, 295
heparină 157, 331
hepatită acută citolitică 240
— — colestatică 241
— — fulminantă 240
— imunologică 228
— medicamentoasă 238, 239, 241, 242, 243
— subacută necrozantă 241
hepatomegalie 234
hepatotoxicitate 221
hepatotoxicitate imunoalergică (imprevizibilă) 225, 226, 243
— intrinsecă (previzibilă) 225, 243
hidralazină 189
hidroclorotiazidă 176
hidroxiprolină 340
hiperaldosteronism primar 82
hiperplazie nodulară focală 235
hipertensiune arterială 88, 169, 171, 172, 177, 180, 182, 184, 190, 192, 195, 199
— — renovasculară 78, 160
— portală 261, 270, 274
hipertiroidie 80, 336
hipertricoză 189
hipoglicemie 258
hipopion 319
hipotiroidism 336
hipoxie 81
histamină 149
hormoni androgeni 82
— estrogeni 82
— glucocorticoizi 82
— mineralocorticoizi 82
— tiroidieni 82, 328
— sexuali 328

Scanned with OKEN Scanner

I

ibuprofen 222
IDR 104, 110
iimunofenotip 404, 406
imunoglobuline 123, 144, 289, 407, 430
indolol 214
infecție bronșică 138
inhibitorii enzimei de conversie 165—168
— fosfolipidici 158
— precursori renină 165
— renină 165
insuficiență hepatică fulminantă (IHF) 255, 258
— renală 84, 85, 86, 90, 258, 387, 389
— respiratorie 258
insulină 31, 256, 301, 324, 328
interferon 324
interleukină-1 121, 123, 144, 145, 324
— -2 120, 121, 144, 145
ioni de Ca 188
— — Cl 29, 30
— — K 256
— — Mg 31
— — Na 256
ischemie miocardică silențioasă (IMS) 203
isradipină 194
izoprenalină 26

K

ketamină 30
ketanserină 191, 280
ketoanalogii aminoacizilor esențiali 255
kiotrofină 31

L

labetalol 180, 215
lactitol 253
lactoferină 296
lactoză 253
lactuloză 252, 259
lavaj bronhoalveolar (LBA) 116, 121, 123, 127, 128, 131
— intestinal 252
leucemie 336, 415, 417
— acută limfoblastică (LAL) 420, 421, 427
— — mieloidă 427, 428
— granulocitară cr. (LGC) 423
leucotriene 149
levodopa 27, 254, 256
leziuni pseudoalcoolice 230, 233
limfoame maligne 401, 402, 411
limfocite 119, 120, 406, 407, 418, 431
limfokine 329
limfom 336 417
— Burkitt 433
lipotropină 31
lisergidă 28
litiază biliară 290, 381
— renală 372, 373
litotriptor 367
litotripție 363, 373, 382
litotriție 363
lizinurie 337
lizozim 131
lupus eritematos diseminat (LED) 389

M

macrofage alveolare 116, 123, 126
magnezia usta 253
malnutriție 289
manitol 258
manometrie portală 264, 265
mastocite 124
mastocitoză 337
metaprolol 26, 182
metazoare 38
metionină 255
metronidazol 253
micobacterii netuberculoase 97, 100, 101, 103
— tuberculoase 99
micobacterioze netuberculoase 97—112
mielom multiplu 336, 341
minoxidil 189
monitorizare Holter 207, 208, 215
morfină 32, 33
motilină 31
mucolitice 142
mucoregulatoare 142, 143

N

nalorfină 33
naloxonă 32, 33
nandrolol-decanoat 356
necroză hepatocelulară 230, 239
— lipoidică 295

Scanned with OKEN Scanner

nefrolitotomie percutană 378
neomicină 253
neuropeptid „Y" 31, 33
neurotensină 31
neurotransmiţători 16, 18, 31
nicardipină 194, 197, 198
nifedipină 176, 193, 194, 280
nigludipină 194
niludipină 194
nimodipină 194
nisoldipină 194
nitrendipină 194
noduli Bouchard 316
— Heberden 316
noradrenalină 23, 24, 26, 173

O

ocitocină 31
oncogene celulare 421, 422, 426, 433
oncoproteine 422
osteoblaste 322, 336
octeocalcină 330
osteoclaste 323, 336
osteogeneză 340
osteogenezis imperfecta 337
osteoliză 323, 336
osteomalacie 341
osteonectină 330
osteoporoză 322, 325, 334, 343, 352
osteoporoză de imobilizare 337
— endocrină 335
— gastrointestinală 337
— hematopoietică 336
— idiopatică 335
— juvenilă 335
— medicamentoasă 337
— nutriţională 336
— postmenopauză 334
— senilă 335

P

pancreatită cronică 288, 290, 302
— — calcifiantă 291, 299
— — inflamatoare 291
pancreatită cronică obstructivă 290
— — recurentă 298
parasimpatomimetice 22
parathormon 324, 325, 329, 340, 346, 349
pelioză hepatică 234
penicilină G 41
— V 42
peniciline 46
— antistafilococice 42
pentazocină 32, 33
pepsină 161
pepstatină 161
peptida intestinală vasoactivă (VIP) 31, 33
peptide inhibitoare ale reninei (PIR) 162, 165
— opioide 32
peptidul „C" 293
petidină 33
picrotoxină 29
pielonefrită acută (PNA) 387, 388
— cronică (PNC) 388
pinacidil 188, 189
pirprofen 222, 240
plasmafereză 258
pneumoconiomicobacterioze 105
pneumonite 128
poliitemia vera 80
polikistoză renală 78
potasiu 188
PPD 110
prazosin 26, 173, 174
presiunea venoasă hepatică 263
— — — închisă (PVHI) 264, 265
— — posthepatică (PVPH) 264
proba de efort 207
proeritroblaşti 77
propranolol 26, 182, 266, 268, 280
prorenină 165
prostaglandine 81, 159, 3
proteine 251
proteinkinaza C 173
prurit 88
pseudochisturi pancreatice 294

R

radiogrammetrie 339
ranetidină 29
receptor 15, 16, 17

Scanned with OKEN Scanner

receptori adrenergici 23, 25, 26, 173, 184, 185
— colinergici 19, 20, 21, 22
— dopaminergici 26, 27
— GABA 17, 29, 30
— histaminergici 28
— KAI 30
— NMDA 30
— QUIS 30
— pentru enkefaline 32
— — glutamat și aspartat 30
— serotoninergici 28, 177, 184, 190
remipril 168
renină 155, 157, 161
reticulocite 78
rezerpină 171
rezistență vasculară periferică (RVP) 180, 183, 197
— — sistemică (RVS) 182, 184, 188
— — totală 192
ritm circadian 150
rocaltrol 347

S

sacroileită 311
salbutamol 26
sarcoidoză 116, 232, 274
scintigrafie miocardică 207, 208
schistosomiază 264, 274
scleroterapie variceală 279, 280, 282, 283, 302
scorbut 336
secretină 31, 296
sensitine 104, 109
serotonină 28, 190, 192
serumalbumine 330
SIDA 100, 101, 104
sinapsă adrenergică 23
— colinergică 20
sindesmofit 311
sindrom Budd-Chiari 234, 262, 273, 282
— colestatic 295
— Cushing 336
— Mallory—Weiss 278, 295
— Marfan 337
— pseudogripal 88
— Raynaud 193
sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy 307, 312
sisteme mesagere primare 18
— — secundare 17, 18
sistemul renină-angiotensină (SRA) 155, 156, 162
somatostatină 31, 283
sorbitol 253
splenoportografie izotopică 273, 274
spondilită anchilozantă 307, 308, 17
spondilite enteropatice 307
statină 163
steatoree 293, 319
steatoză 230, 232
STH 297, 324, 328
steroizi anabolizanți 356
stricnină 30, 31
substanța P 31, 33, 193
sulfamide antibacteriene 252
surfactant 144

Ș

șunt 80
— distal spleno-renal 281
— porto-cav 281
— Scribner (fistulă arteriovenoasă) 89

T

talasemie 337
taurină 30
tendinită ahiliană 312
teoria ocupațională 15
teste imunologice 238
— limfocitare 238
timolol 214
tirozină 255
tomografie 207, 209
— computerizată 273, 339
trandolapril 168
triptofan 255
trombocite 85
tromboză 89
— portală 233

Scanned with OKEN Scanner

tromboxani 149
tuberculină 104, 110
tumori hepatice 234, 235

U

urapidil 173, 177—180
ureidopeniciline 44
ureteronefroscopie 379

V

vaccin BCG 110
varice esofagiene 269, 277
vasopresină (pitresină) 31, 252, 283
VEMS (FEV) 183
verapamil 193, 194, 280
vitamina A 331
— B_{12} 84, 85
— D 346, 347, 353
— D_3 325, 326, 329, 347
— K 258

W

wheezing 174, 148

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-39-0157-1

Redactor de carte : Dr. *DORINA BUNEA*
Tehnoredactor : *MIHAI ŞTEFĂNACHE*

Bun de tipar : 02-VII-1991.
Formatul : 16/70×100.
Hîrtia : scris I A 70×100/47.
Coli de tipar : 28.

Tiparul executat sub comanda nr. 10125
Imprimeria „CORESI", Bucureşti
Regia Autonomă a Imprimeriilor
BUCUREŞTI
ROMÂNIA

447

Scanned with OKEN Scanner